VERGLEICHENDE TESTUNG VON THIAMPHENICOL UND CHLORAMPHENICOL AN STRIKT ANAEROBEN GRAMNEGATIVEN BAKTERIEN DER GATTUNG BACTEROIDES UND FUSOBACTERIUM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Wolfgang Gorniak

aus

Limburg

Bonn 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546501_0023

VERGLEICHENDE TESTUNG VON THIAMPHENICOL UND CHLORAMPHENICOL AN STRIKT ANAEROBEN GRAMNEGATIVEN BAKTERIEN DER GATTUNG BACTEROIDES UND FUSOBACTERIUM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Wolfgang Gorniak

aus

Limburg

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Werner

2. Gutachter: Professor Dr. E. Sauerwein

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

Direktor: Professor Dr. med. H. Brandis

Hövelborn Druck und Verlag G.m.b.H. Seehofstraße 17, D-5200 Siegburg ✆ (02241) 6 53 00

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	5
B.	Material und Methoden	18
	1. Stämme	18
	2. Antibiotika	26
	3. Die Methodik der Reihen-verdünnungsversuche	26
C.	Ergebnisse	28
D.	Besprechung	34
E.	Zusammenfassung	47
F.	Literaturverzeichnis	48

A. Einleitung

Gegenstand dieser Untersuchung ist das Verhalten von Bakterien der Gattung Bacteroides und Fusobacterium gegenüber Chloramphenicol und Thiamphenicol. Die Gattungen gehören zur Gruppe der anaeroben gramnegativen sporenlosen Stäbchen, welche weiterhin noch aus den Gattungen Sphaerophorus und Leptotrichia besteht. Die Gesamtheit der medizinisch bedeutsamen Anaerobier umfaßt außerdem die Gruppe der grampositiven sporenbildenden und sporenlosen Stäbchen der Gattung Clostridium und Corynebacterium (Propionibacterium) sowie die grampositiven und gramnegativen Kokken, welche durch die Gattungen Peptococcus, Peptostreptococcus und Veillonella repräsentiert werden.

Hermann (51) untersuchte die anaeroben grampositiven Kokken und Stäbchen sowie die gramnegativen sporenlosen Stäbchen der Gattung Sphaerophorus ebenfalls im Hinblick auf ihr Verhalten gegenüber Chloramphenicol und Thiamphenicol. Somit können Aussagen über die Empfindlichkeit des ganzen Spektrums der medizinisch bedeutsamen Anaerobier gegenüber den obengenannten Antibiotika gemacht werden.

Wie auch die meisten anderen Anaerobier gehören die gramnegativen sporenlosen Stäbchen zur normalen Bakterienflora des Menschen. Sie stellen einen Teil der Standortflora auf Mund-, Rachen- und Darmschleimhaut und der Schleimhaut der weiblichen Genitalien (6,120,125). Im Bereich des unteren Ileums und des Dickdarms überwiegen die saccharolytischen Bacteroides-Arten (109,120,125, 135,142). Untersuchungen von Werner (122) ergaben, daß lediglich zwei Bacteroides-Spezies, und zwar B.vulgatus und B.thetaiotaomicron, fast ständig in der menschlichen Fäkalflora nachweisbar sind. Die restlichen Vertreter der 7-10 nahe verwandten Bacteroides-Spezies umfassenden Gruppe der saccharolytischen intestinalen Bacteroides-Arten, wie auch B.fragilis, sind nicht regelmäßig anzutreffen.

Der natürliche Standort der Spezies Fusobacterium fusiforme (= F.nucleatum) ist die Oropharyngealschleimhaut (125,132).

Anaerobierinfektionen lassen sich nach pathogenetischen und klinischen Gesichtspunkten in zwei Gruppen einteilen:
Zu der ersten Gruppe gehören die durch ektotoxinbildende Clostridien hervorgerufenen Krankheitsbilder (Tetanus, Botulismus, Gasbrand); die zweite Gruppe stellen die pyogenen und septikämischen Infektionen durch sporenlose Anaerobier (125). Auf die Bedeutung der im Rahmen dieser Arbeit interessierenden zweiten Kategorie der Erkrankungen wurde in einer Reihe von Veröffentlichungen hingewiesen (21,26,52,110,123,127,133).

Dennoch werden immer noch von allen bakteriellen Infektionen die anaeroben Infektionen am häufigsten übersehen (123,127).
Die Gründe dafür dürften in der mikrobiologisch-diagnostischen Unterversorgung, den teilweise uncharakteristischen Krankheitsverläufen, in ungeeignetem Untersuchungsmaterial, zu langen Transportzeiten des Untersuchungsmaterials, Maskierung durch frühzeitige Chemotherapie und auch im Erfolg chirurgischer Maßnahmen bei ätiologisch nicht abgeklärten infektiösen Prozessen zu suchen sein (125).
Weiterhin mögen auch die Unterschätzung der pathogenen Bedeutung der Anaerobier in der Vergangenheit (133), der geringe Bekanntheitsgrad von Anaerobiern außer Tetanus- und Gasbranderregern (47) sowie die noch nicht völlig überwundene Verwirrung in der Taxonomie der gramnegativen sporenlosen Stäbchen (124) dafür verantwortlich sein.
Aus all diesen Gründen leiteten Werner und Pulverer (133) die Forderung ab, die Methoden zum Nachweis und zur Resistenzbestimmung der gramnegativen sporenlosen Stäbchen in das Routineprogramm aller klinisch-bakteriologischen Laboratorien aufzunehmen.

Da durch die uneinheitliche Nomenklatur Diagnose und Therapie behindert werden, möchte ich der Beschreibung der Differenzierung und der Chemotherapeutikaempfindlichkeit von Bakterien der Gattung Bacteroides und Fusobacterium einen Abriß der Entwicklung ihrer Taxonomie voranstellen.

Die erste Beschreibung von Bacteroides fragilis, damals als Bacillus fragilis bezeichnet, stammt von Veillon und Zuber aus dem Jahre 1898 (104). Im Jahre 1919 wurden von Castellani und Chalmers (23) alle sporenlosen, nichtfluoreszierenden, nichtfarbstoffbildenden, grampositiven und gramnegativen strikt anaeroben Bakterien zur Gattung Bacteroides zusammengefaßt. Bacillus fragilis wurde zur Leitspezies dieser Gattung erklärt. Seit 1910 war von Hoelling (53) ein anderer neuer Gattungsname für anaerobe Bakterien eingeführt worden. Diese Bezeichnung "Fusiformis" wurde auch von Topley und Wilson im Jahre 1929 für alle anaeroben gramnegativen sporenlosen Stäbchen als umfassender Gattungsname gewählt. In diese Gattung wurde von diesen Autoren auch Bacteroides fragilis überführt (103).

Eggerth und Gagnon führten 1933 umfangreiche Untersuchungen an nichtfusiformen gramnegativen sporenlosen Anaerobiern durch (31). In ihrer richtungsweisenden Einteilung der gramnegativen Bacteroides-Arten, unter Berücksichtigung nicht nur der morphologischen sondern auch biochemischer Kriterien, wurde Bacteroides fragilis jedoch nicht erwähnt. Werner (113) führt dies darauf zurück, daß sowohl in der ersten Auflage von Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (15) als auch in der Speziesbeschreibung B.fragilis als grampositiv bezeichnet wurde. Eggerth und Gagnon hatten 18 intestinale Bacteroides-Arten morphologisch klassifiziert. Diese Arten wurden 1938 von Prévot (84) in ein unter überwiegend morphologischen Gesichtspunkten geschaffenes System eingegliedert. Nach Prévot bezeichnete man die neu geschaffenen Gattungen der gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchen als: Sphaerophorus, Sphaerocillus, Fusiformis, Ristella, Capsularis und Pasteurella.

Der biochemische Aspekt der Klassifizierung der gramnegativen sporenlosen Anaerobier trat in dem von Beerens et al (9) im Jahre 1962 veröffentlichten Einteilungsschema in den Vordergrund. Grundlage dieser Einteilung war die Fähigkeit der Fusiformis- und Sphaerophorus-Arten, Threonin zu verwerten. Dies unterschied sie von den Ristella-, Capsularis- und Pasteurella-Arten. Die threoninpositiven Arten wurden morphologisch gegeneinander abgegrenzt und die nichtfusiformen Arten nun als Bacteroides bezeichnet.

Die threoninnegativen Arten wurden in die butyratpositive Gattung Ristella und in die butyratnegative neue Gattung Eggerthella, mit der Typspezies Eggerthella convexa, unterteilt. Die Bezeichnung ergab sich aus der Übereinstimmung dieser Gattung mit den von Eggerth und Gagnon beschriebenen Bacteroides-Arten.
Die Richtigkeit der Abgrenzung der Fusiformis-Sphaerophorus-Arten von den Bacteroides-Eggerthella-Arten wurde durch Untersuchungen von Sebald (90) bestätigt. Durch Nukleinsäurebasenanalysen der DNA von gramnegativen sporenlosen Anaerobiern konnte sie 1962 Unterscheidungsmerkmale zwischen den obengenannten Arten nachweisen.
Werner (109) schlug 1966 vor, die Spezieseinteilung in Anlehnung an Eggerth und Gagnon beizubehalten. Dies begründete er mit biochemischen und serologischen Untersuchungen an aus pathologischem Material und aus Stuhlproben gezüchteten gramnegativen sporenlosen Stäbchen. Der von Beerens et al (9) geschaffenen Gattung Eggerthella wurden danach Bacteroides thetaiotaomicron, B.vulgatus, B.incommunis, B.distasonis, B.tumidus, B.exigus, B.convexus und B.variabilis zugeordnet. Nachdem die Kohlenhydratspaltung von Werner und Rintelen (136) als konstantes und reproduzierbares Merkmal intestinaler Bacteroides-Eggerthella-Arten nachgewiesen war, wurde von Werner auf dieser Grundlage im Jahre 1969 die Identität von Bacteroides convexus Eggerth und Gagnon 1933 mit Bacteroides fragilis (Veillon und Zuber 1898) Castellani und Chalmers 1919 bewiesen (113).
In weiteren Untersuchungen gelang Werner (111,112) auch der Nachweis der Identität von Sphaerophorus intermedius und Ristella pseudoinsolita mit Bacteroides fragilis.
Daraufhin erklärte 1970 das Taxonomic Subcommittee for Gram-Negative Rods des International Committee on Nomenclature of Bacteria Bacteroides convexus, Ristella pseudoinsolita und Sphaerophorus intermedius zu späteren und daher illegitimen Homonymen von Bacteroides fragilis (87). Daneben wurden auch B.vulgatus, B.thetaiotaomicron und B.distasonis in den Speziesrang erhoben.
Während seit 1972 die Ansicht, B.fragilis sei eine Typspezies mit den sogenannten Subspezies B.vulgatus, B.distasonis, B.ovatus

und B.thetaiotaomicron von Holdeman und Moore (55) vertreten wurde, bezeichneten daneben viele amerikanische Bakteriologen, wie auch Finegold et al (37), generell alle aus Stuhlproben und pathologischem Material gezüchteten gramnegativen sporenlosen Stäbchen, die in 1%iger Glucosebouillon einen ph-Wert unter 5,4 erzeugen, als Bacteroides fragilis. 1976 schlugen Cato und Johnson aus dem Virginia Polytechnic Institute (24) vor, den Speziesrang von B.fragilis, B.vulgatus, B.distasonis, B.ovatus und B.thetaiotaomicron wiederherzustellen. Dieser Vorschlag begründete sich auf Analysen der Nukleotidsequenz in der DNA von Zellkernen der betreffenden Spezies, welche differenzierbare Merkmale ergaben. Spätere Untersuchungen aus dem gleichen Institut bekräftigten dies (60), so daß in Zukunft eine einheitliche Nomenklatur zu erwarten ist.

Nicht nur der Nachweis von anaeroben Erregern allein, sondern darüber hinaus eine Differenzierung der Spezies B.fragilis und nahe verwandter Spezies von anderen gramnegativen sporenlosen Stäbchen, sowie von grampositiven sporenlosen Anaerobiern, wird von Werner (125) als anzustrebende diagnostische Minimallösung betrachtet. Die klinische Relevanz dieser Unterscheidung liegt in der beobachteten Resistenz von B.fragilis und nahe verwandter Spezies gegen Aminoglykoside, Polymyxine, Penicilline und Cephalosporine. Die anderen medizinisch bedeutsamen Anaerobier erwiesen sich als empfindlich gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen, Tetracyclinen und Lincomycinen (125).

Prinzipiell können Bacteroidaceen nach folgenden Kriterien differenziert werden: Morphologie, biochemisches Verhalten, serologisches Verhalten, Phagensensibilität, Chemotherapeutikaempfindlichkeit und DNA-Homologie.

Die mikroskopische Überprüfung der Morphologie gestattet die Unterscheidung zwischen stäbchenförmigen Zellen, also den Gattungen Bacteroides und Sphaerophorus, und fusi- bzw. filiformen Zellen, den Gattungen Fusobacterium und Leptotrichia.

Der Beurteilung der Kolonieform, also der makroskopischen Morphologie, kommt nur dann eine gewisse differentialdiagnostische Bedeutung zu, wenn identische Kulturmedien verwendet werden.

Weit wichtiger ist die Prüfung des kulturell-biochemischen Verhaltens. Mit Hilfe der Gaschromatographie werden die in den Kulturmedien gebildeten niederen Fettsäuren analysiert (110,116,120). Diese Fettsäuren werden von den Bakterien meist aus Aminosäuren, z.T. auch aus Kohlenhydraten, gebildet. So werden Alanin, Serin und Threonin zu Propionsäure, Valin zu Buttersäure, Leucin zu Isovaleriansäure und Glukose, Threonin, Glutaminsäure und Lysin zu Buttersäure abgebaut. Die Speziesdifferenzierung beruht auf dem Vergleich der gaschromatographisch gewonnenen Fettsäuremuster. Diese Fettsäuremuster oder auch Pikrogramme sind für fast jede Spezies charakteristische und reproduzierbare Kurven (73, 116,125).
Die Unterscheidung asaccharolytischer von saccharolytischen Bacteroides-Spezies erfolgt mit Hilfe der Glukosespaltung, und die Spaltung anderer Kohlenhydrate ermöglicht die Differenzierung der saccharolytischen Bacteroides-Spezies (120,122,123,135).
Da Bacteroides-Spezies Threonin nicht spalten, während Sphaerophorus necrophorus Threonin zu Propion- und Buttersäure, andere Sphaerophorus-Spezies und Fusobacterium fusiforme Threonin nur zu Buttersäure abbauen, ist auch der gaschromatographische Nachweis der Threoninspaltung von Bedeutung (99,116,117,120).
Zur Bacteroides-Differenzierung kann noch der Glutaminsäuredecarboxylasetest herangezogen werden (99,109,115,120,123).
Nach der von Werner im Jahre 1972 (116) durchgeführten Differenzierung der anaeroben sporenlosen gramnegativen Stäbchen nach morphologischen und biochemischen Gesichtspunkten, ergibt sich folgendes Bild:
Bakterien der Gattung Bacteroides sind stäbchenförmige Zellen mit dem gaschromatographischen Nachweis von Essig-, Propion-, Isobutter- und Isovaleriansäure.
Als Sphaerophorus werden Stäbchen mit Essig-, Propion- und Buttersäurebildung bezeichnet.
B.fragilis zeigt grundsätzlich die Eigenschaften: glutaminsäuredecarboxylasepositiv, keine Threoninspaltung.
Bakterien der Gattung Fusobacterium sind morphologisch und biochemisch von denen der Gattung Bacteroides und Sphaerophorus abzu-

grenzen (116,123). Ihre Differenzierung von anderen fusiformen Anaerobiern geschieht auf Grund biochemischer Unterschiede (116, 123).
Fusiforme bzw. filamentöse Zellen mit Essig-, Propion- und Buttersäurebildung werden als Fusobacterium bezeichnet, während fusiforme bzw. filamentöse Zellen allein mit Buttersäurebildung der Gattung Leptotrichia angehören.
Die Gattung Fusobacterium erwies sich als butyratpositiv und als nicht oder kaum saccharolytisch. Der Vergleich der butyratpositiven fusiformen Anaerobier erbrachte nur geringfügige morphologische und biochemische Unterschiede, so daß sie von Werner als einheitliche Spezies betrachtet wurde.
Die Gruppe wurde demnach summarisch als Fusobacterium fusiforme bezeichnet (132).
Die biochemische Klassifizierung der Bacteroidaceen wird durch serologische Untersuchungen gestützt (13,109,114,138). Bei Agglutinationstests ergaben sich keine Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen saccharolytischen Bacteroides-Spezies und damit eine Bestätigung ihrer Eigenständigkeit (13,114).
Umgekehrt zeigten serologische Untersuchungen an verschiedenen von Menschen isolierten Fusobacterien große Übereinstimmungen, was unter anderem zu der Ansicht von Werner (132) führte, sie als Angehörige einer Spezies zu betrachten.
Auch die Prüfung der Phagensensibilität, 1972 von Nacescu et al (74) mittels zweier aus Abwässern isolierter Bakteriophagen durchgeführt, stützte den Speziesstatus von B.fragilis; dieser Keim wurde spezifisch lysiert. Allerdings ist die praktische Nutzung dieser Methode vom Finden weiterer Bakteriophagen abhängig.
Zusammen mit neueren DNA-Homologieuntersuchungen (24,59,60) haben die beiden letztgenannten Methoden die Ergebnisse der kulturell-biochemischen Untersuchungen bestätigt und einen wertvollen Beitrag zur Taxonomie der Bacteriodaceen geleistet.
Die Speziesdifferenzierung, besonders im Hinblick auf eine einzuleitende Therapie, sollte sich nicht nur auf die beschriebenen Methoden beschränken, sondern auch die Prüfung der Chemotherapeu-

tikaempfindlichkeit beinhalten (28,55,95,120,123,125). Daneben wurde die Chemotherapeutikaempfindlichkeit auch zur taxonomischen Einordnung der verschiedenen Bacteroides-Spezies herangezogen (6, 36).
Auf Grund der uneinheitlichen Nomenklatur, Identifizierung und Differenzierung der Anaerobier in der Vergangenheit, können die älteren Untersuchungen über ihre Chemotherapeutikeempfindlichkeit nur mit Vorbehalten betrachtet werden.
Besonders die Spezies B.fragilis, da häufig in pathologischem Material gefunden, war oft Gegenstand von Resistenzuntersuchungen. Bereits kurz nach Ende des letzten Weltkrieges wurde über die Streptomycinresistenz von B.fragilis berichtet (41). Dieses wurde im darauffolgenden Jahrzehnt von anderen Autoren bestätigt (11,94). Aus dem gleichen Zeitraum stammen erste Untersuchungen über die Penicillinresistenz von Bacteroides-Arten (11,46,99) neben Hinweisen auf ihre Tetracyclin- und Chloramphenicolempfindlichkeit (67,71).
Bei im Jahre 1963 von Beerens et al (12) an 58 Eggerthella convexa-Stämmen (B.fragilis) gegen 11 gebräuchliche Antibiotika durchgeführten Untersuchungen ergab sich folgendes Bild: Empfindlichkeit von allen Stämmen gegen Chloramphenicol und Tetracyclin, von einem Großteil der Stämme gegen Oleandomycin, bei Resistenz aller Stämme gegen Streptomycin, Penicillin, Neomycin, Kanamycin, Framycetin und Novobiocin.
Die bei diesen Untersuchungen angewandte Methode des Blättchentests auf Rindfleisch-Leberextrakt-Blutagar, wurde ebenfalls von Beerens et al (10) beschrieben. Agardiffusionstests, 1965 von Reinhold (86) durchgeführt, zeigten ebenfalls die Empfindlichkeit von Bacteroides- und Sphaerophorus-Stämmen gegen Chloramphenicol und Tetracyclin.

Im Gegensatz zu den meisten Bacteroides-Spezies erwiesen sich die Fusobakterien als empfindlich gegenüber Penicillin (35,64,79,80). Auf ihre Empfindlichkeit gegen Lincomycin, Erythromycin, Polymyxin und Colistin wiesen Finegold et al (35) 1967 hin. Gegen Streptomycin waren die Fusobakterien resistent, bzw. ihr Wachstum wurde erst bei höheren Konzentrationen beeinträchtigt. Dies wur-

de auch für Chloramphenicol und Neomycin gefunden (4,35,64,71, 79). Abweichend von diesen Untersuchungen wurde in älteren Arbeiten die Polymyxinresistenz von Fusobakterien beschrieben (14, 43).
1973 untersuchte Edelmann (30) die Empfindlichkeit von Fusobacterium fusiforme gegen 11 Antibiotika. Dabei erwiesen sich Penicillin G, Ampicillin, Carbenicillin, Cephalosporine, Colistin, Tetracycline und Chloramphenicol als wirksam. Diese Ergebnisse wurden etwa zum gleichen Zeitpunkt von amerikanischen Untersuchern (70), welche daneben die Wirksamkeit von Rifampicin und Clindamycin aufzeigten, ebenfalls erzielt.

Bacteroides fragilis, die Leitspezies mit der größten pathogenetischen Bedeutung (125), zeigte auch in neueren Untersuchungen Resistenz gegen Aminoglykoside und Polymyxine (19,63,72,95,122), sowie gegen Penicilline und Cephalosporine (16,17,25,33,34,72,82 81,141).
Die hohe natürliche Resistenz von B.fragilis und der verwandten saccharolytischen Bacteroides-Arten gegen Cephalosporine und Penicilline ist auf die Anwesenheit der intrazellulären ß-Laktamase zurückzuführen, ein Enzym, welches besonders Cephalosporine inaktiviert (1,125).
Allerdings ist bei hochdosierter Gabe von Penicillin G eine Wirkung möglich (125). Keusch und O'Connell (62) und Boll (19) führten Reihenverdünnungsversuche mit diesem Ergebnis durch. Als voll wirksam gegen B.fragilis erwiesen sich Clindamycin und Rifampicin (22,25,40,63,70,72,82,122,129). Clindamycin, ein Derivat des aus Streptomyces lincolnensis isolierten Lincomycins, wird seit neuem für starke Nebenwirkungen verantwortlich gemacht (50). Das Tuberkulostatikum Rifampicin sollte der Tuberkulosebehandlung vorbehalten bleiben (50,108), zeigt rasche Resistenzbildung (50) und gehört nicht zu den zur Behandlung von B.fragilis-Infektionen vorgeschlagenen Chemotherapeutika (125). Bei der Anwendung des als wirksam gegen B.fragilis beschriebenen Lincomycins (17,27,57, 63,70,125,126) wurde die Resistenzbildung einzelner Stämme festgestellt (25,35,39,97,102,106). Da diese Chemotherapeutika keinen

Liquorspiegel erzeugen, ist ihr Anwendungsgebiet eingeschränkt (124,125).

Die von Werner neben Clindamycin und Lincomycin zur Therapie empfohlenen Tetracycline wurden als wirksam gegen B.fragilis eingestuft (27,57,81,82,93,102,128). Jedoch auch bei diesem Chemotherapeutikum wurde die Resistenzbildung einzelner Stämme festgestellt (16,17,25,70,75,96,106,141). Ihr Anwendungsgebiet ist ebenfalls eingeschränkt, da bei Säuglingen und Kleinkindern und auch schon intrauterin Zahnschäden zu erwarten sind (32).

Ähnliches gilt für Erythromycin, ein Wirkstoff, welcher sich als hochwirksam gegen Angehörige der Bacteroides-Gruppe herausstellte (16,17,18,25,70,75,96,106,141), während Werner (126) lediglich einen gegen Erythromycin resistenten Stamm bei 52 getesteten B.fragilis-Stämmen fand, wurden von anderen Autoren höhere Resistenzquoten ermittelt (17,27,65,78,96,98).

Das Verhalten von B.thetaiotaomicron, B.distasonis, B.vulgatus und B.splanchnicus gegenüber den besprochenen Chemotherapeutika stimmt weitgehend mit dem von B.fragilis überein (56,93,118,121, 125,126,137). Dies gilt auch für B.oralis mit der Einschränkung eines uneinheitlichen Verhaltens gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen (125). Als einzige Bacteroides-Spezies ist B.melaninogenicus gegen Penicillin G (46,120,121,125,134), Ampicillin (120, 121,125,134) und Cephalotin (120,121,125) sensibel.

Chloramphenicol (CAPH), zusammen mit seinem Derivat Thiamphenicol (TAPH) Gegenstand dieser Untersuchung, ein seit 1949 klinisch eingesetztes Breitbandantibiotikum, zeichnet sich neben seiner Wirksamkeit gegen grampositive Kokken, Sporenbildner, Spirochäten, Leptospiren, Rickettsien, Chlamydia und Mykoplasma (88) durch gute Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Bakterien aus.

Die Wirksamkeit gegen B.fragilis und verwandte Arten ist in einer Vielzahl von Untersuchungen nachgewiesen worden (16,17,25,33,34, 39,63,67,70,78,81,96,106,122,141). Resistenzerscheinungen wurden zwar beobachtet (39), sind aber auf Grund ihrer langsamen Entwicklung in-vitro nicht zum restriktiven Faktor in der Therapie geworden. Vielmehr schranken die durch CAPH hervorgerufenen hämatologischen Schäden die Anwendung auf unmittelbar lebensbedrohende

Anaerobierinfektionen (33,124), sowie Typhus, Meningitis (85) und andere schwerste Infektionen mit gegen andere Chemotherapeutika resistenten Keimen ein.

CAPH wurde zuerst in Kulturen von Streptomyces venezualae gefunden, wird heute jedoch auch synthetisch hergestellt.

TAPH ist ein synthetisch hergestelltes Derivat des CAPH, wobei die NO_2-Gruppe am Benzolring durch eine CH_3SO_2-Gruppe substituiert ist (83). Wichtig für die Wirksamkeit dieser beiden Chemotherapeutika scheint der aromatische Ring zu sein (32).
Die antibakterielle Wirkung therapeutischer Dosen von CAPH besteht in einem reversiblen bakteriostatischen Effekt. Dieser beruht, wie aus Untersuchungen an E.coli hervorgeht, darauf, daß CAPH sowohl auf die DNA-Replikation als auch auf die Protein-Biosynthese hemmend einwirkt (20,32,61). Die Hemmung der DNA-Replikation wird dadurch erklärt, daß CAPH die Bildung eines der beiden daran beteiligten Proteine verhindert (61).
Der Einfluß auf die Protein-Biosynthese wird folgendermaßen erklärt: CAPH verhindert an den Ribosomen die Verknüpfung der aktivierten Aminosäuren; d.h. die Übertragung der Aminosäure von der t-RNA auf die wachsende Polypeptidkette der benachbarten t-RNA. Weiterhin verhindert CAPH die Anheftung der m-RNA an die Ribosomen (32).
Bei TAPH dagegen konnte bislang nur ein Einfluß auf die Protein-Biosynthese in der gleichen Weise wie bei CAPH nachgewiesen werden (42).
Der Grund für den zweifachen Angriffspunkt von CAPH wird in der unterschiedlichen molekularen Struktur gesehen, wobei die Nitro-Gruppe in p-Stellung am Benzolring bei CAPH eine wichtige Rolle spielen könnte (42). Zu einer abschließenden Aussage bedarf es weiterer Untersuchungen.

Aus der Wirkung von CAPH und TAPH auf Bakterien lassen sich Ansatzpunkte zur Erklärung der bereits erwähnten hämatologischen Schäden als restriktive Faktoren des therapeutischen Einsatzes beim Menschen ableiten.

Nach Plempel und Otten (83) werden zwei Typen der Schädigung unterschieden:

1. Reversible und dosisabhängige toxische Schäden der Erythropoese und Leukopoese.
2. Meist irreversible aplastische Anämien mit progressivem Charakter und letalem Verlauf.

Nach Lundgart-Hansen (69) muß mit einer letalen Schädigung auf 500 000 bis 1 000 000 Behandlungsfälle gerechnet werden. Bei Schädigungen ohne letalen Verlauf liegen die Schätzungen zwischen 1 : 40 000 und 1 : 80 000 (69), während Plempel und Otten (83) ähnliche Zahlen, und zwar 1: 20 000 bis 1 : 100 000, allerdings bei unsachgemäßer Gabe von CAPH (Überdosierung) angeben.
Es ist hervorzuheben, daß im Gegensatz zur Therapie mit CAPH, wo beide Typen der Schädigung auftreten, bei der Anwendung von TAPH keine irreversiblen Schäden festgestellt wurden (42,96). Nachgewiesene Schäden waren reversibel und dosisabhängig. Damit ergibt sich die Möglichkeit, durch Blutbildkontrollen während der Behandlung hämatologische Schäden zu erkennen und dementsprechend zu reagieren. Nichthämatologische Nebenwirkungen sind in geringerem Umfang als bei anderen Chemotherapeutika zu erwarten (42).

Yunis (in 42) weist darauf hin, daß es sich bei den hämatologischen Schädigungen um zwei verschiedene Erscheinungen handelt.
So führt er die reversible Schädigung auf die Einflußnahme der Chemotherapeutika auf die mitochondriale Protein-Biosynthese zurück, die Protein-Biosynthese an den Ribosomen dagegen bleibt unbeeinflußt (20). Die irreversible aplastische Anämie wird auf den Einfluß von CAPH auf die DNA-Replikation zurückgeführt, welche von TAPH nicht berührt wird (42).

Bezüglich der pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Chemotherapeutika bestehen einige Unterschiede.
TAPH besitzt in Lösung eine größere Stabilität, wird kaum an Proteine gebunden und bei normaler Nierenfunktion wird der größte Teil der verabfolgten Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden (in 45). Aus diesem Grund ist die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren (105).

Bei oraler Verabreichung wird TAPH langsamer resorbiert als CAPH. Deshalb wird bei gleicher Dosierung die maximale Konzentration im Serum etwa 1 Stunde später erreicht, wobei sie aber etwas unter der von CAPH bleibt (105). Der bei der parenteralen Medikation verwendete TAPH-Glycinester erreicht einen Serumspiegel, der in etwa dem des CAPH entspricht (96).

Das seit 1952 klinisch eingesetzte TAPH hat ein ähnliches Wirkungsspektrum wie CAPH (42,45,83,96), allerdings wurde auf eine geringere Wirkungsintensität hingewiesen (83).

Da offensichtlich die weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Therapie mit TAPH zu erwarten sind, stellt sich die Frage, inwieweit CAPH durch TAPH ersetzbar ist.
Um jedoch TAPH bereits für das diagnostisch leere Intervall zwischen Materialentnahme und mikrobieller Befunderhebung bei lebensbedrohlichen, vermutlich durch anaerobe Infektionen hervorgerufenen Erkrankungen empfehlen zu können, ist eine lückenlose Kenntnis seiner Anaerobierwirksamkeit notwendig.
Aus diesem Grunde wurden Untersuchungen über die Anaerobierwirksamkeit von TAPH angestellt. Der direkte Vergleich mit CAPH soll bei der Beantwortung der Frage helfen, ob und inwieweit CAPH gegen TAPH ausgetauscht werden kann.

B. Material und Methoden

1. Stämme

In den Jahren 1973 bis 1975 wurden 53 der insgesamt 98 im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Stämme der Gattung Bacteroides und Fusobacterium im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn aus pathologischem Material isoliert und differenziert. Weitere 31 Stämme wurden im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Erlangen-Nürnberg und 2 Stämme im Institut für Hygiene, Arbeitshygiene, Gesundheitsfürsorge und Medizinische Mikrobiologie der Freien Universität Berlin isoliert.
Die restlichen 12 Stämme wurden der Stammsammlung des Bonner Institutes entnommen. 4 der untersuchten Sammlungsstämme wurden von der National Collection of Type Cultures, Central Public Health Laboratory, London (=NCTC) zur Verfügung gestellt, jeweils 2 Stämme kamen von der American Type Culture Collection, Rockville, USA (=ATCC) und von Dr.Beerens, Lille, Frankreich, und jeweils 1 Stamm vom Institut Pasteur de Paris (=IPP), Dr.Finegold, Los Angeles, USA, Dr.Barnes, Norwich, England sowie vom Stuyvenberg-ziekenhuis in Antwerpen.
Alle Stämme wurden im Bonner Institut nach den von Werner angegebenen Verfahren identifiziert (116,122,123).
Angaben über die Herkunft des Untersuchungsmaterials, Begleitkeime sowie über den Herkunftsort der untersuchten Stämme sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die verschiedenen Spezies der Gattung Bacteroides sind hier zu Gruppen zusammengefaßt. Fusobacterium fusiforme ist hier nicht erfaßt, da bei den 4 untersuchten Stämmen keine näheren Angaben vorlagen.

Tabelle 1 : Herkunft von 98 Stämmen der Gattung Bacteroides und Fusobacterium

Spezies	Stamm-Nr./ Orig.-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	Begleitkeime	Herkunft
Bacteroides variabilis	7848	Eiterabstrich bei Peritonitis	Klebs. pneumoniae	Erlangen
	4599/1	Periprotitischer Abszeß	E. coli	Erlangen
	4266	Eiterabstrich aus Bauchdrainage	Prot. morganii	Erlangen
Bacteroides splanchnicus	S2/34	Stuhlprobe	E. coli	Bonn
	5/1	-	-	Bonn
Bacteroides distasonis	1481/3	Scheidenabstrich bei Rectum-Scheiden-Fistel	Prot. mirabilis Pseud. aeruginosa kokkoide Stäbchen E. coli	Erlangen
	8503	-	-	ATCC
Bacteroides vulgatus	08937	Vaginalabstrich bei Entbindung	-	Bonn
	8317	Vaginalabstrich bei Entbindung	-	Erlangen
	2362	Wundabstrich	B. thetaiotaomicron E. coli	Erlangen
	Am 45 a	-	-	Bonn
	2022	Wundabstrich nach Oberschenkelamputation	Pseud. aeruginosa	Erlangen
	15377/II	Zystenpunktat	B. fragilis	Bonn

Tabelle 1 : Fortsetzung

Spezies	Stamm-Nr. Urig.-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	Begleitkeime	Herkunft
Bacteroides vulgatus	19012	Steißbeinabszeß	-	Bonn
	8482	-	-	ATCC
Bacteroides melaninogenicus	12432	Eiterabstrich bei Peritonitis	Hämolysierende Streptokokken	Erlangen
	2759	Wundabstrich nach Vagotomie	Vergrünende Streptokokken Klebs. pneumoniae	Erlangen
	B 183	-	-	Finegold
	9337	-	-	NCTC
Bacteroides thetaiotaomicron	03779	Achselabstrich bei Neugeborenem	Milchsäurebakterien	Bonn
	E 50	-	-	Bonn
	8834	-	-	Bonn
	2966	Wundabstrich bei subphrenischem Abszeß und Darmverwachsungen	Vergrünenende Streptokokken B. fragilis	Erlangen
	4512	Wundabstrich	Klebs. pneumoniae	Erlangen
	2937	Wundabstrich bei Peritonitis Schlingenabszeß	B. fragilis Pseud. aeruginosa E. coli	Erlangen
	9069	Blutkultur	Sph. freundii	Bonn
	910	Hirnabszeß	-	Bonn

Tabelle 1 : Fortsetzung

Spezies	Stamm-Nr./ Orig.-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	Begleitkeime	Herkunft
Bacteroides thetaiotaomicron	7235/2	Eiterabstrich nach Darmoperation	B. vulgatus E. coli	Erlangen
	15716	Gangränöse Appendizitis	E. coli	Bonn
	XVIII	Phlegmonöse Appendizitis	-	Bonn
	012146	Abszeßeiter	-	Bonn
	505 A	Peritonealabszeß	-	Antwerpen
Bacteroides oralis	8392	Vaginalabstrich bei Cervix-Ca	Laktobacillen Sproßpilze	Erlangen
	8504	Ileus-Abstrich	Enterokokken E. coli	Erlangen
	12408	Scheidenabstrich	Laktobacillen	Erlangen
	6605	Scheidenabstrich	Enterokokken E. coli	Erlangen
	723/2	Blutkultur bei Pneumonie	-	Bonn
	2822	Blutkultur bei Bronchopneumonie	-	Bonn
	0771/74	Scheidenabstrich	Anaerobe Streptokokken	Bonn
	5540	Scheidenabstrich	Laktobacillen	Erlangen
	8009/2	Scheidenabstrich	Nichthämolysierende Streptokokken	Erlangen
	8099	Scheidenabstrich	Hämolysierende Streptokokken	Erlangen

Spezies	Stamm-Nr. Orig.-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	Begleitkeime	Herkunft
Bacteroides oralis	\ 3322	Sperma	Saprophytäre Keime	Erlangen
	8131	Scheidenabstrich	E. coli	Erlangen
	1004	Hautabstrich	Hämolysierende Streptokokken Pseud. aeruginosa	Erlangen
	16382 2	Eiterabstrich bei Panaritium	Citrobacter Enterobacter	Erlangen
Bacteroides fragilis	5294	Wundabstrich bei infiziertem Unterschenkelstumpf	S. epidermidis Vergrünende Streptokokken	Bonn
	7385	Blutkultur	Aerobe Corynebakterien	Bonn
	3349	Abszeß	Streptokokken Proteus mirabilis	Erlangen
	6612	Abszeßeiter bei Bauchschußwunde	-	Bonn
	6417	Wundabstrich	-	Bonn
	8875	Blutkultur	-	Bonn
	9596	Wundabstrich	-	Bonn
	8751	Venöses Blut bei Divertikulitis	Aerobe Mischkultur	Bonn
	9458	Eiter bei periproktitischem Abszeß	Staphylokokken	Bonn
	714	Periproktitischer Abszeß		Berlin

Tabelle 1 : Fortsetzung

Spezies	Stamm-Nr./ Orig.-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	Begleitkeime	Herkunft
Bacteroides fragilis	2/2	-	-	Berlin
	7301	Blutkultur	Aerobe Coryne-bakterien	Bonn
	08887	Tubenabstrich bei Genitaltuberkulose	-	Bonn
	08624	Wundabstrich	-	Bonn
	7141	Fistelextirpation	-	Bonn
	6995	Blutkultur	-	Bonn
	08684	Pelveoperitonitis	-	Bonn
	4852	Blutkultur bei Divertikulitis	-	Bonn
	05088	Blutkultur	Proteus mirabilis	Bonn
	06414	Blutkultur bei epiduralem Rückenmarktumor	-	Bonn
	02181	Blutabstrich bei Bronchopneumonie	-	Bonn
	02183	Milzabstrich bei Bronchopneumonie	-	Bonn
	02311	Abszeßeiter	-	Bonn
	08683	Pelveoperitonitis	-	Bonn
	02032	Bauchtranssudat bei perfor. Appendizitis	Enterokokken Gramnegative fusiforme Stäbchen	Bonn
	01229	Abszeßeiter	-	Bonn

Tabelle 1 : Fortsetzung

Spezies	Stamm-Nr./ Orig.-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	Begleitkeime	Herkunft
Bacteroides fragilis	18922	Wundabstrich	-	Bonn
	98560	-	-	NCTC
	7015	Wundabstrich	Proteus mirabilis E. coli	Erlangen
	7788/I	Scheidenabstrich	-	Erlangen
	15850	Wundabstrich	Grampositive Kokken E. coli	Bonn
	9344	-	-	NCTC
	3526	Appendizitiseiter	-	Bonn
	36765	Pyosalpinx Douglasabszeß	-	Bonn
	2054	Bauchdeckenabszeß	-	Bonn
	0937	Abstrich bei Uterus-Ca	Staphylokokken	Bonn
	8141	Wundabstrich bei Ileus	Proteus mirabilis Pseud. aeruginosa E. coli	Erlangen
	8201	Wundabstrich bei Ileus	Proteus mirabilis E. coli	Erlangen
	7596	Wundabstrich	Proteus morganii E. coli	Erlangen
	1644	Bauchhöhlenabstrich	-	Bonn
	5234	Bauchhöhlenabstrich bei Ileus	E. coli	Erlangen

Tabelle 1 : Fortsetzung

Spezies	Stamm-Nr./ Orig.-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	Begleitkeime	Herkunft
Bacteroides fragilis	11724/75	Blutkultur	-	Bonn
	017435	Blutkultur	-	Bonn
	9343	-	-	NCTC
	08888	Tubenabstrich bei Genitaltuberkulose	-	Bonn
	3213	Scheidenabstrich	S. epidermidis Enterokokken Clostridien	Bonn
	1314	-	-	Bonn
	5413	Blutkultur bei Divertikulitis	-	Bonn
Fusobacterium fusiforme	EB/1/4a	-	-	Barnes
	I 398	-	-	Beerens
	I 341	-	-	Beerens
	1391	-	-	IPP

2. Antibiotika

Die für die Reihenverdünnungsversuche verwendeten Antibiotika waren Chloramphenicol der Firma Höchst A.G. (Op.Nr.50) und Thiamphenicol der Firma Inpharzam (Ohne Chargennr.).
Von diesen Antibiotika wurden Stammlösungen hergestellt. 51,2 mg Thiamphenicol wurden in 10 ml Sörensen-Phosphatpuffer (pH 7) gelöst, während die gleiche Menge Chloramphenicol in 1ml Methanol angelöst und anschließend in 9 ml Sörensen-Phophatpuffer gelöst wurden. Die Konzentrationen beider Stammlösungen betrugen somit 5,12 mg/ml.

3. Die Methodik der anaeroben Reihenverdünnungsversuche

Aus den maximal 48 Stunden im Gefrierschrank aufbewahrten Stammlösungen wurden für jeden Versuch die Verdünnungsreihen hergestellt. Dazu wurden die Stammlösungen durch Mischung mit autoklavierter agarfreier Thioglykolatbouillon (Merck) im Verhältnis 1:1 auf die Konzentration 2,56 mg/ml gebracht, und davon zwölfstufige geometrische Verdünnungsreihen von 2.560 µg/ml abfallend bis 0,3125 µg/ml abgeleitet.
In die Teströhrchen wurden 4,3 ml frisch autoklavierte Thioglykolatbouillon (Difco) pipettiert und anschließend mit jeweils 0,2 ml einer zuvor bei 37°C bebrüteten Rosenowbouillonkultur des Teststammes beimpft. Nach Hinzufügen von 0,5 ml der Antibiotikastammlösung, dem Mischen des Röhrcheninhalts mit einer Pasteurpipette und dem Verschließen der Röhrchen mit sterilem Paraffin wurde der Versuchsansatz bei 37°C im Wärmeschrank bebrütet.
Die Konzentration des Antibiotikums wurde durch die Mischung von 0,5 ml Antibiotikalösung mit 4,5 ml Testansatz (4,3 ml Thioglykolatbouillon + 0,2 ml Rosenowbouillon des Teststammes) um das 10-fache verringert. Die endgültige Konzentration des Antibiotikums in den Teströhrchen lag demnach zwischen 256 µg/ml und

0,03125 µg/ml.
Zur Erzielung einer gleichmäßigen initialen Keimdichte von etwa 5×10^7 - 1×10^8 Keimen pro ml wurden die Stämme der langsamer wachsenden Spezies B.oralis und B.melaninogenicus 72 Stunden (+/-4) und die Stämme der anderen Spezies 48 Stunden (+/-4) vor dem Versuch bebrütet.
Um das Wachstum in den Teströhrchen besser beurteilen zu können, wurden pro Reihenverdünnungsversuch zwei Teströhrchen ohne Antibiotikum angesetzt. Um die Gesamtmenge in diesen Röhrchen konstant zu halten, wurde die Antibiotikalösung durch 0,5 ml Thioglykolatbouillon (Merck) ersetzt. Eines der beiden Röhrchen wurde mit dem Versuch bebrütet, während das andere im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt wurde.
Die Ablesung der Reihenverdünnungsversuche erfolgte nach 12 Stunden (+/-2) und 18 Stunden (+/-2), wobei die geringste Konzentration, bei der kein Bakterienwachstum zu erkennen war - Referenz waren die oben beschriebenen antibiotikafreien Teströhrchen -, als MHK = Minimale Hemmkonzentration notiert wurde. Bei geringen Differenzen der MHK wurde dem Wert des ersten Ablesungstermins der Vorrang gegeben.
Alle untersuchten Stämme wurden einer Reinheitskontrolle unterzogen. Diese erstreckte sich auf je eine aerob und anaerob bebrütete Pepton-Schafblutagarplatte, eine anaerob bebrütete Hefeextrakt-Cystein-Schafblutagarplatte. Außerdem wurde die Reinheit jedes untersuchten Stammes mikroskopisch an Hand eines Grampräparates kontrolliert. Verunreinigte Stämme wurden reingezüchtet.

C. Ergebnisse

Die 3 B.variabilis-Stämme wurden von TAPH bei Konzentrationen von 4 - 8 µg/ml und von CAPH bei Konzentrationen von 0,125 - 0,5 µg/ml gehemmt. Die mittleren MHK-Werte betrugen 5,33 µg/ml für TAPH und 0,29 µg/ml für CAPH.
Die beiden B.splanchnicus-Stämme wurden von TAPH bei der Konzentration 2 µg/ml und von CAPH bei der Konzentration 1 µg/ml gehemmt.
Beide B.distasonis-Stämme zeigten Hemmung durch TAPH und CAPH bei Konzentrationen zwischen 1 und 8 µg/ml.
Auch die 8 B.vulgatus-Stämme wurden von beiden Chemotherapeutika bei Konzentrationen von 1 - 8 µg/ml gehemmt. Die mittlere MHK für TAPH und CAPH betrug 2,87 µg/ml.
Die 4 B.melaninogenicus-Stämme wurden von TAPH bei Konzentrationen von 2 - 4 µg/ml und von CAPH bei 2 µg/ml gehemmt. Der mittlere MHK-Wert betrug für TAPH 3 µg/ml.
Die 13 B.thetaiotaomicron-Stämme wurden von TAPH zwischen 2 und 16 µg/ml gehemmt. Für CAPH ergab sich Hemmung im gleichen Konzentrationsbereich. Die mittleren MHK-Werte waren 6,77 µg/ml für TAPH und 5,38 µg/ml für CAPH.
Die 14 B.oralis-Stämme wurden von TAPH im Konzentrationsbereich 1 - 8 µg/ml und von CAPH im Konzentrationsbereich 0,25 - 4 µg/ml gehemmt. Der mittlere MHK-Wert betrug für TAPH 3,43 µg/ml und für CAPH 1,34 µg/ml.
Die 48 B.fragilis-Stämme zeigten Hemmung durch TAPH im Konzentrationsbereich 1 - 16 µg/ml. Für CAPH ergab sich der gleiche Konzentrationsbereich. Der mittlere MHK-Wert betrug für TAPH 4,85 µg/ml und für CAPH 3,75 µg/ml.
Die 4 F.fusiformis-Stämme wurden von TAPH bei 0,063 - 2 µg/ml und von CAPH bei 0,25 - 2 µg/ml gehemmt. Der mittlere MHK-Wert betrug für TAPH 0,89 µg/ml und für CAPH 0,81 µg/ml.

Während Abb.1 die mittleren MHK-Werte (arithmetisches Mittel) der untersuchten Spezies in Abhängigkeit vom Chemotherapeutikum zeigt, gibt Abb.2 einen Überblick über die Verteilung der ermittelten MHK-Werte. Die Anzahl von gehemmten Stämmen pro Konzentrationsstufe wird hier prozentual zur Gesamtanzahl der untersuchten Spezies graphisch dargestellt.
Von dem weitgehend ähnlichen Resistenzverhalten der Bakterien weicht B.variabilis insofern ab, als diese Spezies von CAPH bereits bei sehr geringen Konzentrationen gehemmt wurde, während die Werte für TAPH den durchschnittlich erreichten Hemmkonzentrationen entsprachen. Da von dieser Spezies nur 3 Stämme vorlagen, bedarf die Verifizierung dieses Befundes der Testung einer größeren Anzahl von Stämmen.
Das gleiche gilt für B.splanchnicus, B.distasonis, B.melaninogenicus und F.fusiformis, welche ebenfalls mit nur wenigen Stämmen vertreten waren. Bei den letztgenannten Spezies kam es jedoch nicht zu der erheblichen Abweichung der MHK-Werte zwischen den beiden Chemotherapeutika wie bei B.variabilis.
Bei den in größerer Anzahl untersuchten Spezies ergab sich ein einheitliches Bild. So wurde B.vulgatus sowie von TAPH als auch von CAPH im gleichen Konzentrationsbereich gehemmt. Auch die mittlere MHK war für beide Chemotherapeutika identisch.
Ein ähnliches Bild, nämlich Hemmung im gleichen Konzentrationsbereich, allerdings bei größerer Empfindlichkeit gegenüber CAPH, zeigte sich bei B.thetaiotaomicron und B.fragilis.
Bei B.oralis zeigte sich die größere Empfindlichkeit gegenüber CAPH nicht nur in einer größeren Differenz der mittleren MHK-Werte, sondern der Konzentrationsbereich in dem Hemmung erfolgte, war für CAPH insgesamt in Richtung niederer Konzentration verschoben.

Abbildung 1 : Graphische Darstellung der mittleren Empfindlichkeit (arithmetisches Mittel der MHK-Werte) von 8 Bacteroides- und 1 Fusobacterium-Spezies gegen TAPH und CAPH

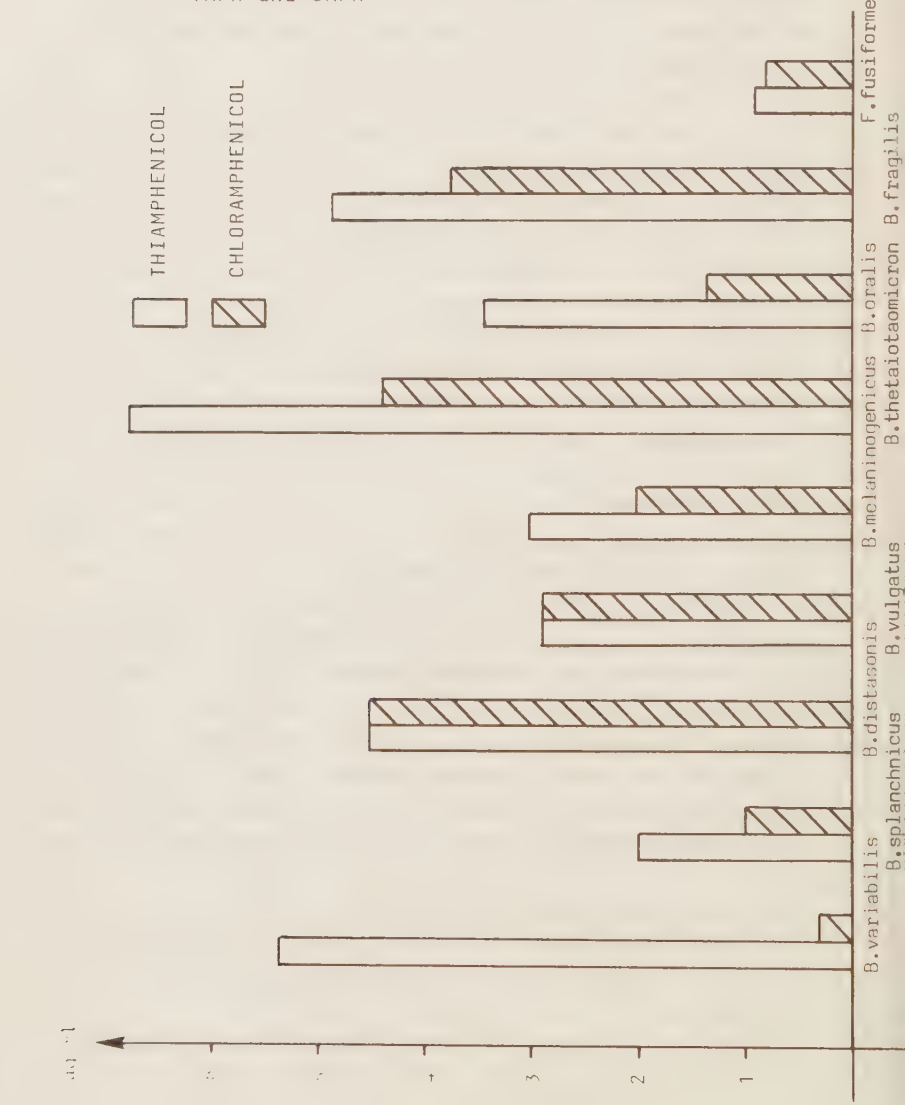


Abbildung 2 : Graphische Darstellung der Empfindlichkeit von 8 Bacteroides-Spezies und Fusobacterium fusiforme gegen TAPH und CAPH bezogen auf n Stämme = 100%

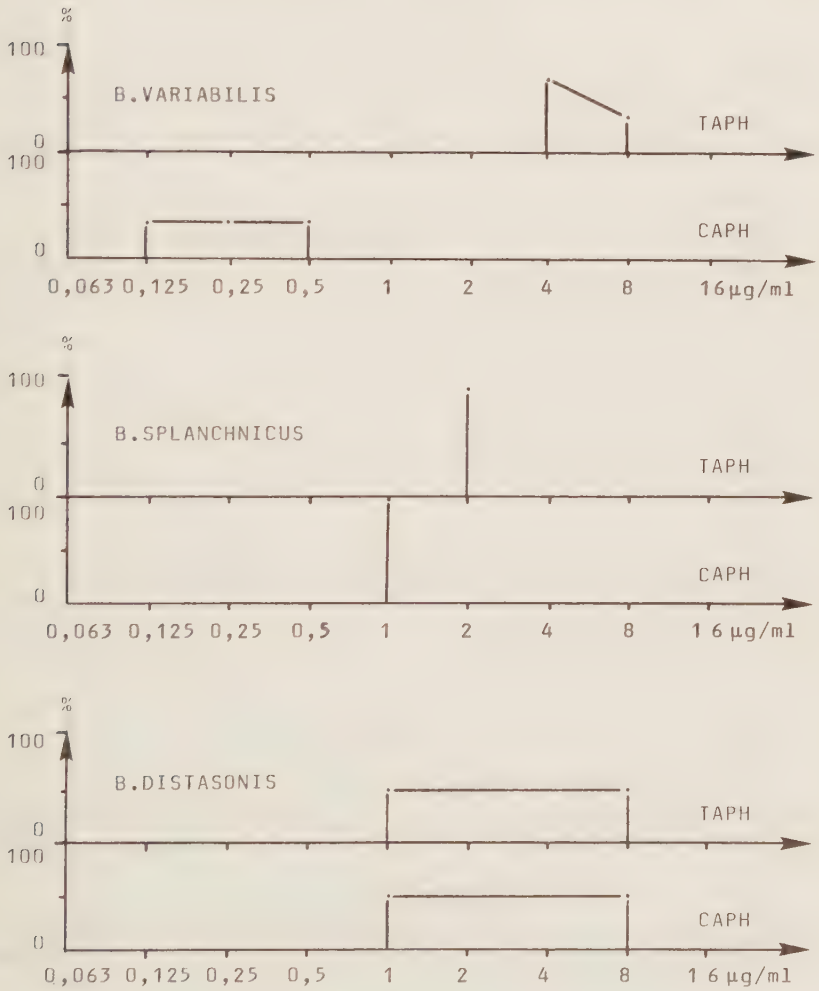


Abbildung 2 : Fortsetzung

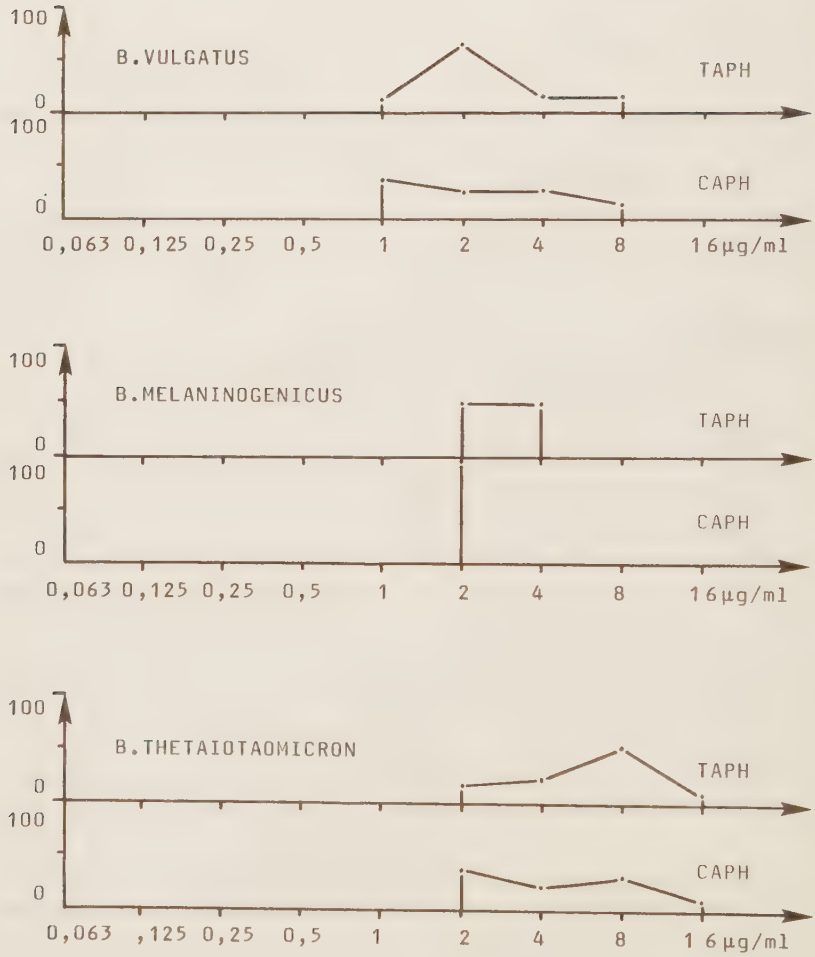
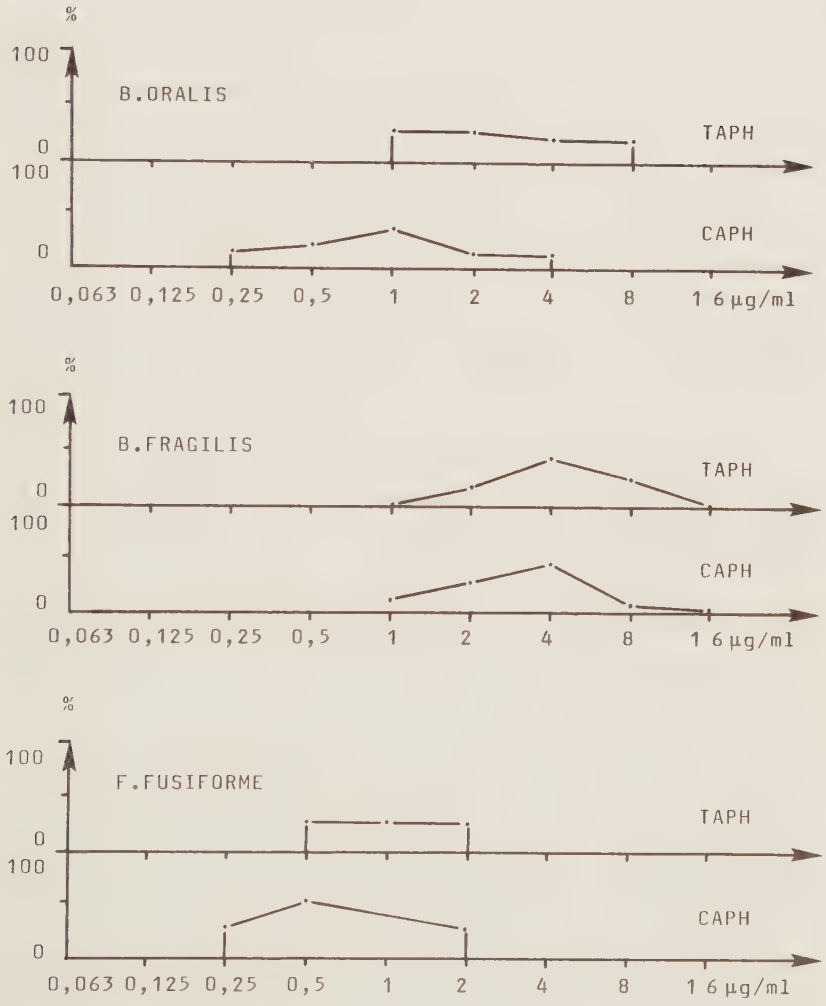


Abbildung 2 : Fortsetzung



D. Besprechung

Die pathogenetische Bedeutung der gramnegativen sporenlosen Anaerobier und die Tatsache, daß die wenigen wirksamen Chemotherapeutika mit Nachteilen (Resistenzbildungen, Nebenwirkungen) behaftet sind, erklären das Bedürfnis nach neuen Chemotherapeutika (124) oder den Derivaten bereits in der Anaerobiertherapie angewandter.
Auch die in dieser Untersuchung erfolgte Überprüfung der Wirksamkeit von TAPH soll ein Versuch zur Befriedigung dieses Bedürfnisses sein.
Im Hygieneinstitut der Universität Köln wurden im Zeitraum von 1960 bis 1970 bei 35597 untersuchten Eiterproben in 1224 Fällen anaerobe gramnegative sporenlose Stäbchen nachgewiesen. Bei dieser von Werner und Pulverer (133) durchgeführten Untersuchung wurden 100 im Laufe dieses Zeitraumes konservierte Kulturen nach modernen kulturell-biochemischen Verfahren differenziert. Dabei wurden 75 mal B.fragilis, 19 mal B.thetaiotaomicron, je einmal B.vulgatus und B.distasonis und viermal Sphaerophorus necrophorus nachgewiesen.
Weitere Untersuchungen von Werner (122) an aus pathologischem Material isolierten Anaerobiern bestätigten die fast ausschließliche Beteiligung von B.fragilis und B.thetaiotaomicron (häufig in Reinkultur) bei Anaerobierinfektionen.
Da B.vulgatus häufig in Stuhlproben nachgewiesen werden konnte, als Isolat aus pathologischem Material jedoch so gut wie nicht in Erscheinung trat, maß Werner dieser Spezies die geringste, der sehr häufig aus pathologischem Material, aber nicht aus Stuhlproben isolierbaren Spezies B.fragilis, die größte Virulenz für den Menschen bei (120,122). Für diese große Virulenz werden von Werner folgende Eigenschaften von B.fragilis als bedeutsam herausgestellt: endotoxische Polysaccharide, eine extrazelluläre Schleimkapsel, Neuraminidaseaktivität, eine nur bei B.fragilis gefundene Fibrinolyseaktivität und Hämolysinaktivität (120, 122).

Obwohl kein Teil des Körpers von Anaerobierinfektionen verschont bleibt (124), sind Schwerpunkte der klinischen Manifestation erkennbar. Besonders häufig sind eitrige Infektionen im Abdominalbereich, im weiblichen Genitalbereich sowie hämatogene Streuungen nachweisbar (44,77,124).

Bei intraabdominalen pyogenen Prozessen sind Bacteroidaceen, zumeist B.fragilis, von Werner (125) als pathogenetischer Leitkeim bezeichnet, bei mehr als 50% der Fälle beteiligt (125). Hierbei handelt es sich um Leber- und Gallenwegsinfektionen (2, 91), wo neben Peptostreptokokken, Sphaerophorus necrophorus und Bacteroides-Spezies auch Fusobacterium fusiforme als Erreger in Betracht kommen (125), Appendizitis, mit der fast ausschließlichen Beteiligung von B.fragilis und B.thetaiotaomicron (66,124,125, 131), Peritonitis (49,124,125,133) und andere intraabdominale Prozesse (41,124,133).

Erkrankungen des weiblichen Genitaltraktes wie Endometritis, Pyometra, eitrige Adnexprozesse, Kolpitis, Zervizitis und Bartholinitis werden neben septischen Aborten ebenfalls zu mehr als 50% von Bacteroidaceen, insbesondere von B.fragilis und B.oralis, verursacht (3,88,101,125). Das gleiche gilt für Haut- und Wundinfektionen sowie für Wundheilungsstörungen (oft nach Laparotomie) (47,54, 65,125).

Ebenfalls von größter klinischer Bedeutung ist die Beteiligung von Anaerobiern bei Septikämie. Man nimmt einen Anteil von ca. 10% Anaerobierinfektionen, hauptsächlich B.fragilis-Infektionen, bei positiven Blutkulturen an. Ausgangspunkt dieser Anaerobier-Septikämie sind meistens Infektionen im Abdominalbereich und im weiblichen Genitaltrakt, weniger häufig treten pleuropulmonale und oropharyngeale Infektionen neben allgemein lokalisierten Wund- und Dekubital-Infektionen als Ausgangspunkt auf (6,25,29, 77,92,106,125).

Das Vorkommen von Bacteroidaceen bei den von Anaerobiern hervorgerufenen pleuropulmonalen Infektionen liegt bei 50-60%. B.fragilis kann bei 10-25% dieser Fälle mono- oder polymikrobiell identifiziert werden (6,8,125,128). Bei den anaeroben pulmonalen Monoinfektionen kommen daneben Sphaerophorus necrophorus, Pepto-

streptokokken oder auch Fusobacterium fusiforme in Frage (7,125, 128,134).
Seinem natürlichen Standort - der Oropharyngealschleimhaut - entsprechend ist Fusobacterium fusiforme, neben den oben beschriebenen Manifestationen, für Infektionen in diesem Bereich verantwortlich (132). Bekannt ist die Beteiligung von F.fusiforme bei der Ätiologie von Angina Plaut-Vincenti. Auch bei der Karies-Ätiologie spielt dieser Keim eine Rolle (89). Bei oropharyngealen und cervicofacialen Infektionen (44,68,125) und Infektionen des zentralen Nervensystems (58,100,125), insbesondere Hirnabszessen, sind Bacteroidaceen, meist B.fragilis, häufig zu finden.
In Tabelle 2 sind die von den untersuchten Bacteroides-Species verursachten pathologischen Prozesse zusammengefaßt. Bei B.fragilis bestätigt die große Anzahl von Isolierungen aus intraabdominellen Infektionen, Haut- und Wundinfektionen und Septikämie, bei B.oralis die große Anzahl von Isolierungen aus Infektionen des weiblichen Genitaltraktes, die in der Literatur angegebenen Schwerpunkte der klinischen Manifestation.

Hämostase, Nekrose, Hypoxie und auch die Anwesenheit von sauerstoffzehrenden Bakterien sind Faktoren, welche bei der Pathogenese von Anaerobierinfektionen eine entscheidende Rolle spielen. Da die Sauerstoffspannung des gesunden Gewebes normalerweise einen wirksamen Schutz gegen Anaerobierinfektionen bietet (38), wird durch deren Erniedrigung die Ansiedlung und Vermehrung dieser Keime begünstigt (18,48,125). Daneben ist unter anaeroben Bedingungen die Phagozytoseleistung der Granulozyten beeinträchtigt (38, 125).
Die Entstehung eines Großteiles der oben beschriebenen Krankheitsbilder ist auf prädisponierende Faktoren zurückzuführen, deren gemeinsames Merkmal eine lokale oder allgemeine Erniedrigung der Sauerstoffspannung ist (125).
Als erstes sind hier Grundleiden, wie Gefäßverschlußkrankheiten, Diabetes mellitus, Malignome, zu nennen. Weitere prädisponierende Momente der Anaerobierinfektion sind Kortikosteroid- und Immunsuppressivtherapie, durch Trauma oder Operation verursachte Wunden, Schock, aber auch anaerobierunwirksame chemotherapeutische Maßnahmen (125,128).

Tabelle 2 : Die Verteilung der Isolierung von 94 Bacteroides-Stämmen

Pathologischer Prozeß	Anzahl der Isolierung von:			
	B.variabilis	B.splanchnicus	B.distasonis	B.vulgatus
Septikämie				
Haut- und Wundinfektionen				2
Appendizitis				
Periproktitischer Abszeß	1			
Intraabdominelle Infekte	1			
Pneumonie				
Peritonitis	1			
Inf. d. weibl. Genitaltraktes			1	2
Sonstige Infektionen		1		2
Ohne Angabe		1	1	2

Tabelle 2 : Fortsetzung

Pathologischer Prozeß	Anzahl der Isolierung von: B.melaninogenicus	B.thetaiotaomicron	B.oralis	B.fragilis
Septikämie		1		8
Haut- und Wundinfektionen		1	1	9
Appendizitis		2	2	2
Periproktitischer Abszeß				2
Intraabdominelle Infekte		2	1	9
Pneumonie				2
Peritonitis	1	2		2
Inf. d. weibl. Genitaltraktes			8	5
Sonstige Infektionen	1	3	2	4
Ohne Angabe	2	2		5

So kann durch die Anwendung der gegen Anaerobier nicht wirksamen Aminoglykosid-Antibiotika eine vorliegende Mischinfektion in eine reine Anaerobierinfektion umgewandelt werden (125).
Obwohl die Anwesenheit von Aerobiern oder fakultativ anaeroben Keimen, wie z.B. E.coli oder Staphylococcus aureus, die Besiedlung und Ausbreitung von strikten Anaerobiern begünstigt, wird bei vielen Anaerobierinfektionen, besonders bei von B.fragilis hervorgerufenen Krankheitsbildern, bakterielle Monoinfektion nachgewiesen (6,21,38,125). Monoinfektionen von B.fragilis haben ohne wirksame Chemotherapie oft eine ungünstige Prognose (125). Dies gilt besonders für Krankheitsbilder, die einer chirurgischen Behandlung nicht zugänglich sind wie Septikämien, Meningitis, Endokarditis, Peritonitis, pleuropulmonale Infektionen und eitrige Prozesse in ungünstiger Lokalisation (z.B. Hirnabszeß). Hier kommt der geeigneten Chemotherapie eine lebensrettende Bedeutung zu.
Da bei der Anwendung der Anaerobier-wirksamen Chemotherapeutika pharmakokinetisch bedingte Einschränkungen, Resistenzbildungen und z.T. schwerwiegende Nebenwirkungen zu beobachten sind (s.Einleitung), erhält die hier aufgeworfene Fragestellung, ob oder inwieweit CAPH gegen TAPH ausgetauscht werden kann, ihre Berechtigung.
Um die In-vitro Empfindlichkeit von Bakterien im Hinblick auf die Wirksamkeit des jeweiligen Chemotherapeutikums im Makroorganismus beurteilen zu können, ist es notwendig zu wissen, welche Konzentrationen dieses Chemotherapeutikum unter In-vivo-Bedingungen im Serum und in den anderen Körperflüssigkeiten erreichen kann.
Die Höhe der Dosierung von CAPH und TAPH wird von ihren Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System limitiert. Als Höchstgrenze werden für CAPH 25 µg/ml angegeben (69), oberhalb dieses Erfahrungswertes sind Knochenmarksdepressionen zu erwarten.
Bei einer 90%-igen Resorption wird dieser Serumwert bei der täglichen Gabe von 3 mal 1 g erreicht. Die maximale Dosis für die gesamte Therapie beträgt 25 g.
Für Kinder sind niedrigere Grenzdosen angegeben. Hier soll die tägliche Gabe 100 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten (42).
Während der ersten Lebensmonate liegt die empfohlene Dosis bei

25 mg/kg/Tag (107).
Auf Grund der Diffusionsverhältnisse werden in den anderen Körperflüssigkeiten geringere Konzentrationen des Wirkstoffes erzielt als im Serum (69,83). Die Konzentration in der Pleura- und Peritonealflüssigkeit entspricht etwa 50% des Serumwertes. Dies sind 12,5 µg/ml bei der Gabe der Grenzdosis. In der Muttermilch finden sich entsprechende Konzentrationen. Im Speichel und in der Placenta schwanken die Konzentrationen zwischen 30 und 80% des Serumwertes (7,5 - 20,0 µg/ml). In der Kammerflüssigkeit des Auges und im Liquor cerebrospinalis werden die niedrigsten Konzentrationen mit 30 bis 50% des Serumwertes erzielt (7,5 - 12,5 µg/ml). Bei neueren Untersuchungen der CAPH-Konzentration in der Ventrikelflüssigkeit bei Kindern (140) ergaben sich Werte, welche knapp oberhalb und unterhalb dieses Konzentrationsbereiches lagen.
Die bei Gabe der Maximaldosis von 3 mal 1 g pro Tag von TAPH erreichten Serumwerte sind mit 20 µg/ml etwas geringer als die von CAPH. Dies gilt auch mit ca. 5 µg/ml für die im Liquor erreichbaren Konzentrationen. Weitere Angaben beschränken sich auf die Angabe der Konzentration in der Muttermilch von 3 - 4 µg/ml bei einer Tagesdosis von 1 g pro Tag (105).

Von allen im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 98 Stämme der Gattung Bacteroides und Fusobacterium hatten lediglich zwei Stämme, und zwar gegenüber beiden Chemotherapeutika, eine MHK von 16 µg/ml (2,04%). Dies war der höchste erzielte Wert. Die Grenze der In-vivo-Wirksamkeit wird bei 16 µg/ml angenommen (83), so daß demnach alle untersuchten Stämme als empfindlich einzustufen sind. 4 µg/ml, eine Konzentration, die, wie dargelegt an jeder Stelle des Körpers erreicht werden kann, wurde von CAPH bei 87,5% und von TAPH bei 71,4% der untersuchten Stämme als MHK erzielt.
Bei den Ergebnissen für CAPH ergab sich folgendes Bild: die Mehrzahl der untersuchten Stämme (75,5%) lag im Konzentrationsbereich 1 - 4 µg/ml. 13,25% der Stämme wurden oberhalb der 4 µg/ml - Stufe gehemmt, während sich 11,22% der Stämme auf die Konzentrationsstufen 0,125 - 0,5 µg/ml verteilten.
Ein dieser Verteilung ähnliches Bild zeigte sich bei den einzelnen

Spezies (Tab. 3). Folgende Spezies lagen mit 100% der untersuchten Stämme im Bereich 1 - 4 µg/ml und darunter: B.variabilis, B.splanchnicus, B.melaninogenicus, B.oralis und F.fusiforme. Zwei Spezies, B.vulgatus und B.fragilis, waren mit 87,5%, B.thetaiotaomicron mit 61,5% und B.distasonis mit 50% der untersuchten Stämme in diesem Bereich zu finden.

Auch die Mehrheit der für CAPH gefundenen MHK-Werte lag mit 69,4% im Konzentrationsbereich 1 - 4 µg/ml. Oberhalb 4 µg/ml wurden 28,6% und unterhalb 1 µg/ml lediglich 2,04% der untersuchten Stämme gehemmt. 100% der untersuchten B.splanchnicus-, B.melaninogenicus- und F.fusiformis-Stämme wurden von CAPH im Bereich 1 - 4 µg/ml und darunter gehemmt. Die restlichen Spezies lagen mit 50 - 87,5% in diesem Bereich. Eine Ausnahme stellte B.thetaiotaomicron mit 38,5% dar.

Die von CAPH unter Berücksichtigung der Maximaldosen erreichbare Serumkonzentration von 25 µg/ml reicht aus, um alle untersuchten Stämme zu hemmen. Besondere Beachtung verdienen die im Liquor cerebrospinalis mit 30 - 50% des Serumwertes erzielbaren Konzentrationen. Lediglich 2 Stämme wurden oberhalb 12,5 µg/ml gehemmt, jedoch bei 11 der untersuchten Stämme (11,2%) lag die MHK bei 8 µg/ml, und damit oberhalb der Konzentration im Liquor, welche 30% des Serumwertes (7,5 µg/ml) entspricht. Damit sind insgesamt 13,24% der untersuchten Stämme unter In-vitro-Bedingungen als resistent einzustufen.
Bei der Konzentration von TAPH von 20 µg/ml im Serum werden ebenfalls alle untersuchten Stämme gehemmt. Der untere erreichbare Wert im Liquor liegt mit 5 µg/ml bei maximaler Dosierung ebenfalls niedriger als bei CAPH. In der In-vitro-Beurteilung kann man unter Zugrundelegung dieser Konzentration, als niedrigste von TAPH erreichbare, 28 Stämme (28,57%) als resistent einstufen.
Die Anzahl der in vitro als resistent einzustufenden Stämme relativiert sich jedoch, wenn man berücksichtigt, daß ein Sicherheitsfaktor beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit In-vivo-Bedingungen vorhanden ist. Bei der hier angewandten Untersuchungsmethodik wird das Prinzip der geometrischen Verdünnungsreihe benutzt. Durch die Verdoppelung der Konzentration von Röhrchen zu

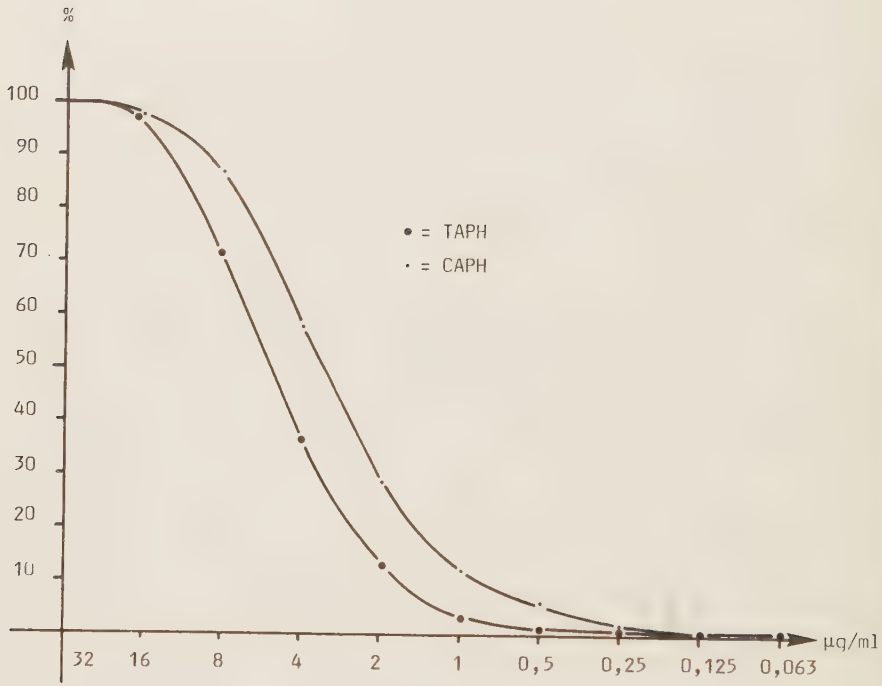
Röhrchen wird der Bereich der möglichen MHK immer größer, d.h. ein Stamm, der bei der Konzentration von 16 µg/ml gehemmt wurde, hat eine tatsächliche MHK zwischen 8 µg/ml und 16 µg/ml. So werden alle Stämme, die nur geringfügig oberhalb einer bestimmten Konzentration liegen, z.B. 4,1 µg/ml, bei der nächsten Konzentrationsstufe, in diesem Fall 8 µg/ml, erfaßt.
Ein weiterer Sicherheitsfaktor bei der Beurteilung der Ergebnisse liegt in der Tatsache, daß zur Erzielung eines gleichmäßigen Wachstums in den Röhrchen und damit einer vergleichbaren Ablesbarkeit, eine hohe initiale Keimdichte inokuliert wurde. Diese liegt etwa bei 10^8 Keimen pro ml und damit in einer Größenordnung, welche unter In-vivo-Bedingungen wohl in den seltensten Fällen erreicht wird.

Den direkten Vergleich der Wirksamkeit von CAPH und TAPH auf die Gesamtheit des zur Verfügung stehenden Bakterienmaterials gestattet Abb. 3, da hier graphisch dargestellt ist, wieviel % der insgesamt 98 Stämme jeweils von CAPH und TAPH bei einer bestimmten Konzentrationsstufe gehemmt wurden. Hier wird deutlich, daß bei jeder Konzentrationsstufe mehr Stämme von CAPH als von TAPH gehemmt wurden.
Dieses Wirkungsdefizit von TAPH unter In-vitro-Bedingungen zeigt sich auch in der Verteilung der MHK-Werte in Tab.3. Eine Häufung der MHK-Werte für beide Chemotherapeutika findet sich hier zwar im Bereich von 1-4 µg/ml, jedoch ist die Tendenz der MHK-Werte für TAPH zu höheren Konzentrationen unübersehbar.

Tabelle 3 : Die TAPH- und CAPH-Empfindlichkeit von 98 Bacteroides- und Fusobacterium-Stämmen im Reihenverdünnungstest.

Spezies (n)	Anti-biotikum	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16 µg/ml
B.variabilis (3)	TAPH							2	1	
	CAPH		1	1	1					
B.splanchnicus (2)	TAPH						2			
	CAPH					2				
B.distasonis (2)	TAPH					1			1	
	CAPH					1			1	
B.vulgatus (8)	TAPH					1	5	1	1	
	CAPH					3	2	2	1	
B.melaninogenicus (4)	TAPH						2	2		
	CAPH						4			
B.thetaiotaomicron (13)	TAPH						2	3	7	1
	CAPH						5	3	4	1
B.oralis (14)	TAPH					4	4	3	3	
	CAPH			2	3	5	2	2		
B.fragilis (48)	TAPH					1	10	23	13	1
	CAPH					6	13	23	5	1
F.fusiformis (4)	TAPH	1			1	1	1			
	CAPH			1	2		1			

Abbildung 3 : Graphische Darstellung der prozentualen Empfindlichkeitsverteilung von 98 Bacteroides- und Fusobacterium-Stämmen gegen TAPH und CAPH



Besonders ausgeprägt ist diese Tendenz bei B.thetaiotaomicron, wo oberhalb 4 µg/ml 28,5% der Stämme von CAPH, jedoch 61,5% der Stämme von TAPH gehemmt wurden. B.fragilis lag mit 12,5% der MHK-Werte für CAPH und mit 29,2% der MHK-Werte für TAPH oberhalb dieses Wertes. Weit weniger stark zeigte sich die Verschiebung der MHK-Werte für TAPH in Richtung höherer Konzentrationen bei B.variabilis und B.oralis. Bei den restlichen Spezies lagen alle MHK-Werte für beide Medikamente unter 4 µg/ml. Unterhalb dieser Konzentrationen liegende Wirkungsunterschiede verlieren im Rahmen dieser Untersuchung an Bedeutung. Als besonders empfindlich gegenüber CAPH erwiesen sich B.variabilis, B.oralis und F.fusiforme. Unterhalb von 1 µg/ml wurden nur zwei Stämme der Spezies F.fusiforme gehemmt.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß einige der untersuchten Spezies mit nur wenigen Stämmen vertreten waren und deshalb ihr Empfindlichkeitsverhalten gegen die beiden Chemotherapeutika evtl. an Hand größerer Stammzahlen überprüft werden müßte, ergibt sich jedoch insgesamt für die hier untersuchten Bakterien ein Wirkungsdefizit des Thiamphenicols.
Dieses wird zwar erst deutlich, wenn man die pharmakokinetisch bedingten Minimalwerte der in vivo erreichbaren Konzentrationen zugrundelegt, erhält aber durch die Ernsthaftigkeit der von Bacteroidaceen verursachten Krankheitsbilder eine unübersehbare Bedeutung.
Auf der anderen Seite zeigte sich, daß auch das im klinischen Gebrauch als sehr wirkungsvoll gegen Bacteroidaceen beschriebene CAPH bei Anlage dieser Maßstäbe unter Versuchsbedingungen keine absolute Wirksamkeit aufwies.
Da die Anwendung von CAPH wegen des nicht akzeptierbaren Risikos der irreversiblen hämatotoxischen Nebenwirkungen, außer bei unmittelbar lebensbedrohenden Krankheitsbildern, vermieden werden sollte, muß das Wirkungsdefizit gegen die bessere Verträglichkeit des TAPH abgewogen werden.
Das uneinheitliche Verhalten des pathogenetisch wichtigsten Keimes, B.fragilis, gegenüber den untersuchten Chemotherapeutika unter-

streicht die Notwendigkeit der Erstellung eines Antibiogramms.

Abschließend läßt sich sagen, daß CAPH gegen TAPH ausgetauscht werden kann, da die von beiden Chemotherapeutika im Serum erzielbaren Konzentrationen ausreichen, um alle untersuchten Stämme zu hemmen. Jedoch sollte bei der Behandlung von Krankheitsbildern, deren Lokalisation eine nur geringe Konzentration des Chemotherapeutikums zuläßt, wie z.B. Infektionen des zentralen Nervensystems, die geringere Wirksamkeit von TAPH nicht unberücksichtigt bleiben.

E. Zusammenfassung

In Reihenverdünnungsversuchen wurde die Empfindlichkeit von 98 Stämmen gramnegativer sporenloser Anaerobier der Gattung Bacteroides und Fusobacterium gegen Chloramphenicol (CAPH) und Thiamphenicol (TAPH) untersucht.
Als Testmedium diente Thioglykolatbouillon. Eine initiale Keimsaat von ca. 10^8 Keimen pro ml Versuchsansatz war notwendig, um die Latenzphase des Bakterienwachstums nicht unkontrollierbar zu verlängern. Die Ablesung der bei 37°C bebrüteten Teststämme erfolgte nach 12 bis 18 Stunden.
Der größte Teil der untersuchten Bakterien wurde von beiden Chemotherapeutika im Konzentrationsbereich bis einschließlich 4 µg/ml gehemmt. Höhere Hemmkonzentrationen von CAPH und TAPH als 16 µg/ml wurden nicht ermittelt. Im Bereich über 4 µg/ml wurden von CAPH 13,2% und von TAPH 28,6% des zur Verfügung stehenden Bakterienmaterials gehemmt.
Nur eine der untersuchten Spezies, B.thetaiotaomicron, zeigte ein deutlich abweichendes Verhalten. Oberhalb 4 µg/ml wurden von CAPH 28,5% und von TAPH 61,5% ihrer Stämme gehemmt.
Die entsprechenden Werte für B.fragilis waren 12,5% bei CAPH und 29,2% bei TAPH. Bei den restlichen Spezies war die Tendenz zu höheren MHK-Werten bei TAPH weniger ausgeprägt oder nicht vorhanden.
Im Hinblick auf erreichbare Serumkonzentrationen hat TAPH eine dem CAPH vergleichbare Wirksamkeit. Im Konzentrationsbereich oberhalb 4 µg/ml zeichnete sich ein Wirkungsdefizit des TAPH gegenüber den untersuchten Bakterien ab.
Dieses Wirkungsdefizit läßt den Austausch gegen CAPH im diagnostisch leeren Intervall ohne Berücksichtigung der pharmakokinetischen Verhältnisse problematisch erscheinen.

F. Literaturverzeichnis

1. Anderson, J.D., Sykes, R.B.:
Characterization of a ß-lactamase obtained from a strain of Bacteroides fragilis resistant to ß-lactam antibiotics.
J.med.Microbiol. 6 (1973) 201-206

2. Altemeier, W.A.:
Liver abscess: the etiologic role of anaerobic bacteria. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: Balows, A., deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B. pp. 387-398. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

3. Archives of Gyneocology:
42. Gynäkologen-Bericht, Volume 228, S. 621
J.F.Bergmann Verlag, München 1979

4. Baird-Parker, A.C.:
The classification of fusobacteria from the human mouth.
J.gen.Microbiol. 22 (1960) 458-469

5. Barnes, E.M., Impey, C.S., Goldberg, H.S.:
Methods for the characterization of the bacteroidacae. In: B.M. Gibbs and F. Skinner (ed.): Identification methods for microbiologists,
pp. 51-58. Academic Press Inc., New York 1966

6. Bartlett, J.G.:
Anaerobic infections.
Abstracts Int. Metronidazole Conf., May 26 - 28, Montreal 1976

7. Bartlett, J.G., Finegold, S.M.:
Anaerobic pleuropulmonary infections.
Medicine 51 (1972) 413-450

8. Bartlett, J.G., Sutter, V.L., Finegold, S.M.:
Anaerobic pleuropulmonary disease: clinical observations and bacteriology in 100 cases. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: Balows, A., deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B.), pp. 327-344 C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

9. Beerens, H., Castel, M.M., Fievez, L.:
Classification des Bacteroidaceae
Abstracts VIIIth Int. Congr. for Microbiology, p. 120 Montreal 1962

10. Beerens, H., Castel, M.M., Modjadedy, A.:
Recherches sur la détermination de la sensibilité des bactéries anaérobies non sporulés à Gram négatif biotiques par la méthode des disques.
Ann.Inst.Pasteur Lille 13 (1962) 106-122

11. Beerens, H., Guillaume, J.:
Technique de détermination de la sensibilité des bactéries anaérobies aux antibiotiques par la méthode des diques.
Ann.Inst.Pasteur 86 (1954) 781-785

12. Beerens, H., Schaffner, Y., Guillaume, J., Castel, M.M.:
Les bacilles anaérobies non sporulées à Gram negatif favorisés par la bile. Leur appartenance au genre Eggerthella (nov. gen.)
Ann.Inst.Pasteur Lille 14 (1963) 5-48

13. Beerens, H., Wattre, P., Shimjo, T., Romond, C.:
Premiers résultats d'un essai de classification sérologique de 131 souches de Bacteroides du groupe fragilis (Eggerthella)
Ann.Inst.Pasteur 121 (1971) 187-198

14. Berger, U.:
Zur Empfindlichkeit der Fusobakterien gegen einige neuere Antibiotica und Chemotherapeutica in vitro.
Arch.Hyg. 140 (1956) 288-291

15. Bergey, D.H., Harrison, F.C., Breed, R.S., Hammer, B.W., Hunton, F.M.:
Bergey's manual of determinative bacteriology. A key for the identification of organisms of the class Schizomyzetes.
Williams & Wilkins Company, Baltimore 1923

16. Blazevic, D.J.:
Antibiotic susceptibility of the subspecies of Bacteroides fragilis.
Antimicrob.Ag.Chemother. 9 (1976) 481-484

17. Bodner, S.J., Koenig, M.G., Treanor, L.L., Goodman, J.S.:
Antibiotic susceptibility testing of Bacteroides.
Antimicrob.Ag.Chemother. 2 (1972) 57-60

18. Boehm, M.:
Untersuchungen über die Erythromycin-Empfindlichkeit grampositiver und gramnegativer Anaerobier der Gattungen Bacteroides, Clostridium, Corynebacterium, Fusobacterium, Peptococcus, Sphaerophorus und Veillonella.
Inaug.-Diss., Bonn 1975

19. Boll, G.:
Reihenverdünnungsversuche zum Nachweis der Antibiotikaempfindlichkeit von Bacteroides(Eggerthella)-Arten.
Inaug.-Diss., Bonn 1969

20. Bresch, C., Hausmann, R.:
Klassische und molekulare Genetik.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1972

21. Bornstein, D.L., Weinberg, A.N., Swartz, M.N., Kunz, L.J.:
Anaerobic infections - review of current experience.
Medicine 43 (1964) 207-232

22. Busch, D.F., Sutter, V.L., Finegold, S.M.:
Activity of combinations of antimicrobial agents. against Bacteroides fragilis.
J.Infect.Dis. 133 (1976) 321-328

23. Castellani, A., Chalmers, A.:
Manual of tropical medicine.
3rd edition, W.Wood & Co., New York 1919

24. Cato, E.P., Johnson, J.L.:
Reinstatement of species rank for Bacteroides fragilis, B.ovatus, B.distasonis, B.thetaiotaomicron, and B.vulgatus: designation of neotype strains for Bacteroides fragilis (Veillon and Zuber) Castellani and Chalmers and Bacteroides thetaiotaomicron (Distaso) Castellani and Chalmers.
Int.J.System.Bact. 26 (1976) 230-237

25. Chow, A.W., Guze, L.B.:
Treatment of Bacteroidaceae bacteriaemia: clinical experience with 112 patients. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: Balows, A., deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B.), pp. 553-570
C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

26. Christ, P.:
Über Erkrankungen durch anaerobe, nicht sporenbildende Bakterien.
Dtsch.Arch.klin.Med. 203 (1956) 186-200

27. Dornbusch, K., Nord, C.E., Olsson, B.:
Antibiotic susceptibility testing of anaerobic bacteria by the standardized disc diffusion method with special reference to Bacteroides fragilis.
Scand.J.Infect.Dis. 7 (1975) 59-66

28. Duerden, B.I., Holbrock, W.P., Collee, J.G.:
The characterization of clinically important Gram negative anaerobic bacilli by conventional bacteriological tests.
J.appl.Bact. 40 (1976) 163-188

29. duPont, H.L., Spink, W.W.:
Infections due to Gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958 - 1966
Medicine 48 (1969) 307-332

30. Edelmann, M.:
Untersuchungen über die Antibiotikaempfindlichkeit von Bacteroides-, Fusobacterium- und Sphaerophorusarten.
Inaug.-Diss., Bonn 1973

31. Eggerth, A.H., Gagnon, B.H.:
The Bacteroides of human feces.
J.Bact. 25 (1933) 389-413

32. Estler, C.J.:
Pharmakologie für Zahnmediziner
F.K.Schattauer Verlag. Stuttgart-New York 1974

33. Finegold, S.M.:
Antimicrobial therapy of anaerobic infections.
Postgrad.Med. 58 (1975) 72-78

34. Finegold, S.M., Bartlett, J.G., Chow, A.W., Flora, D.J., Gorbach, S.L., Harder, E.J., Tally, F.P.:
Managment of anaerobic infections.
Ann.Intern.Med. 83 (1975) 375-389

35. Finegold, S.M., Harada, N.E., Miller, L.G.:
Antibiotic susceptibility patterns as aids in classification of Gram-negative anaerobic bacilli.
J.Bact. 94 (1967) 1443-1450

36. Finegold, S.M., Hewitt, W.L.:
Antibiotic sensitivity pattern of Bacteroides species.
Antibiotics Annual 794 (1955-1956)

37. Finegold, S.M., Miller, A.B., Posnick, D.J.:
Further studies on selective media for Bacteroides and other anaerobes.
Ernährungsforschung 10 (1965) 517-528

38. Finegold, S.M., Rosenblatt, J.E.:
Practical aspects of anaerobic sepsis.
Medicine 52 (1973) 311-322

39. Finegold, S.M., Sutter, V.L.:
Antimicrobial susceptibility of anaerobic Gram-negative bacilli. In: Host resistance to commensal bacteria (Ed.: MacPhee, T.), pp. 275-297.
Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York 1972

40. Finegold, S.M., Sutter, V.L., Cato, E.P., Holdeman, L.V.:
Anaerobic bacteria. In: Rapid diagnostic methods in medical microbiology (Ed.: Graber, C.D.), pp. 48-66. Williams & Wilkins Comp., Baltimore 1970

41. Foley, G.E.:
In vitro resistance of the genus Bacteroides to streptomycin.
Science (Baltimore) 106 (1947) 423-427

42. Franceschinis, R.:
Clinical use of thiamphenicol and thiamphenicol-glyzenate: A summation of experiences in several countries. In: Symposium on new findings of "Neomyson" oral and parenteral.
Tokyo, Eisai Co., Ltd. 1974

43. Fredette, V.:
Manual of methods for the selective isolation, rapid identification and antibiogrammetry of the anaerobic bacteria.
Institute of Microbiology and Hygiene, University of Montreal, Canada 1960

44. Fritsche, C.D.:
Die Klinik und Therapie der Bacteroidacae.
Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig. A 228 (1974) 80-86

45. Furman, K.I., Koornhof, T.A., Kilroe-Smith, R., Landless, R., Robinson, R.G.:
Peritoneal transfer of thiamphenicol during peritoneal dialysis.
Antimicrob.Ag.Chemother. 9 (1976) 557-560

46. Garrod, L.P.:
Sensitivity of four species of Bacteroides to antibiotics.
Brit.Med.J. 2 (1955) 1529-1531

47. Gierhake, F.W.:
Klinische Bedeutung von Anaerobierinfektionen in der Chirurgie. In: Bericht der Arbeitstagung „Infektionen durch sporenlose Anaerobier" 1975 (Hrsg.: Werner, H., Knothe, H., Rangoonwala, R.) S. 17-23. Hoechst A.G. Frankfurt a.M. 1977

48. Gorbach, S.L., Bartlett, J.G.:
Anaerobic infections
New Engl.J.Med. 290 (1974) 1177-1184 (first of three parts), 1237-1245 (second of three parts), 1289-1294 (third of three parts)

49. Gorbach, S.L., Thadepalli, H., Norsen, J.:
Anaerobic microorganisms in intraabdominal infections. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: Balows, A deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B.), pp. 399-40 C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

50. Hamilton-Miller, J.M.T.:
Antimicrobial agents acting against anaerobes.
J.Antimicrob.Chemother. 1 (1975) 273-289

51. Hermann, A.:
Die In-vitro-Wirksamkeit von Thiamphenicol und Chloramphenicol gegen medizinisch wichtige Anaerobier der Clostridium-, Peptococcus-, Peptostreptococcus-, Sphaerophorus- und Corynebacterium-Gruppe.
Inaug.-Diss., Bonn 1978

52. Hermann, W.:
Die anaeroben Darmbakterien im Rahmen der Dysbakterie-Frage.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 170 (1957) 316-323

53. Hoelling, A.:
Die Kernverhältnisse von Fusiformis termitidis.
Arch.Protistenkunde 19 (1910) 239

54. Hoffmann, K., Gierhake, F.W.:
Postoperative Wundinfektionen durch Anaerobier.
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968) 1888-1890

55. Holdeman, L.V., Moore, W.E.C. (Ed.):
Anaerobe laboratory manual.
Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg/Virg. 1972

56. Hoogendijk, J.L.:
Resistance of some strains of Bacteroides to ampicillin, methicillin and cloxacillin.
Antonie v. Leeuwenhoek 31 (1965) 383-385

57. Ingham, H.R., Selkon, J.B., Codd, A.A., Hale, J.H.:
A study in vitro of the sensitivity to antibiotics of Bacteroides fragilis.
J.clin.Path. 21 (1968) 432-436

58. Ingham, H.R., Selkon, J.B., Roxby, C.M.:
The bacteriology and chemotherapy of ontogenic cerebral abscesses.
J.Antimicrob.Chemother. 4, Suppl. C (1978) 63-69

59. Johnson, J.L.:
Taxonomy of the Bacteroides. I. Deoxyribonucleic acid homologies among Bacteroides fragilis and other saccharolytic Bacteroides species.
Int.J.System.Bact. 28 (1978) 245-256

60. Johnson, J.L., Ault, D.A.:
Taxonomy of the Bacteroides. II. Correlation of phenotypic characteristics with deoxyribonucleic acid homology groupings for Bacteroides species.
Int.J.System.Bact. 28 (1978) 257-268

61. Kaudewitz, F.:
Molekular- und Mikrobengenetik.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1973

62. Keusch, G.T., O'Conell, C.J.:
The susceptibility of Bacteroides to the penicillins and cephalotin.
Amer.J.Med.Sci. 251 (1966) 428-432

63. Kislak, J.W.:
The susceptibility of Bacteroides fragilis to 24 antibiotics.
J.Infect.Dis. 125 (1972) 295-299

64. Lavergne, E. de, Burdin, J.C.,Schmitt, J. et Le moyne, M.T.:
Etude du comportement de 17 espèces anaérobies strictes vis-à-vis de 11 antibiotiques.
Ann.Inst.Pasteur 91 (1956) 631-640

65. Leigh, D.A.:
Clinical importance of infections due to Bacteroides fragilis and role of antibiotic therapy.
Brit.Med.J. 3 (1974) 225-228

66. Leigh, D.A.:
Indications for antibiotic prophylaxis and treatment in patients undergoing appendicectomy.
J.Antimicrob.Chemother. 4 (1978)

67. Lodenkämper, H., Stienen, G.:
Importance and therapy of anaerobic infections.
Antibiotic Med. 1 (1955) 653-660

68. Love, W.C.:
Clinical aspects of Bacteroides infections.
In: Host resistance to commensal bacteria (Ed.: Mc Phee, T.), pp. 298-303. Churchill Livinstone, Edinburgh-London-New York 1972

69. Lundgard-Hansen, P.:
Antibiotika in der Chirurgie
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart (1968) 27-93

70. Martin, W.J., Gardner, M., Washington, J.A.:
In vitro antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens.
Antimicrob.Ag.Chemother. 1 (1972) 148-158

71. Mazurek, C.:
Étude de l'action in vitro de la chloromycetine sur les bactéries anaérobies.
Ann.Inst. Pasteur 79 (1950) 905-908

72. Mitchel, A.A.B.:
Incidence and isolation of Bacteroides species from clinical material and their sensitivity to antibiotics.
J.clin.Path. 26 (1973) 738-741

73. Moore, W.E.C., Cato, E.P., Holdeman, L.V.:
Fermentation patterns of some Clostridium species.
Int.J.System.Bact. 16 (1966) 383-415

74. Nacescu, N., Brandis, H., Werner, H.:
Isolierung von zwei Bacteroides fragilis-Phagen aus Abwasser und Nachweis lysogener B.fragilis-Stämme.
Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig. A 219 (1972) 522-529

75. Nastro, L.J., Finegold, S.M.:
Bacteridical activity of five antimicrobial agents against Bacteroides fragilis.
J.Infect.Dis. 126 (1972) 104-107

76. Naumann, P.:
Zum gegenwärtigen Stand einer Standartisierung der Resistenzbestimmung in Deutschland.
Infection 2 (1974) 52-55

77. Nobles jr., E.R.:
Bacteroides infections
Ann.Surg. 177 (1973) 601-606

78. Okada, J., Oguri, T., Kosakai,N.:
Changes of antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria from clinical specimen.
Abstracts 9th Int. Congr. of Chemother.,London, July 13-18, 1975

79. Omata, R.R.:
In vitro sensitivity of fusobacteria to various antibiotics.
J.Dent.Res. 30 (1951) 799

80. Omata, R.R., Disraely, M.N.:
A selective medium for oral fusobacteria.
J.Bact. 72 (1956) 677-680

81. Percival, A., Cumberland, N.:
Antimicrobial susceptibilities of Gram-negative anaerobes.
J.Antimicrob.Chemother. 4, Suppl. C (1978) 3-13

82. Phillips, I.:
Antibiotic sensitivity of non-sporing anaerobes. In: Infection with non-sporing anaerobic bacteria (Ed.: Phillips, I., Sussman, M.), pp 37-58
Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York 1974

83. Plempel, M., Otten, H.:
Antibiotikafibel (Antibiotika und Chemotherapeutika)
Thieme Verlag Stuttgart, 4.Aufl. 1975

84. Prévot, A.R.:
Etudes de systématique bactérienne. III. Invalidité du genre Bacteroides Castellani et Chalmers. Démembrement et reclassification.
Ann.Inst.Pasteur 60 (1938) 285-307

85. Rahal jr., J.J., Simberkoff, M.S.:
Bactericidal and bacteriostatic action of Chloramphenicol against meningeal pathogens
Antimicrob.Ag.Chemother. 16 (1979) 13-18

86. Reinhold, L.:
Resistenzprüfungen an Stämmen des Genus Bacteroides und Sphaerophorus im Agardiffusionstest.
Z.ges.Hyg. 11 (1965) 711-717

87. Report of the international Committee on Nomenclature of Bacteria Taxonomic Subcommittee for Gram-negative anaerobic rods.
Int.J.System.Bact. 20 (1970) 297-300

88. Rotheram jr.,E.B.:
Septic abortion and related infections of pregnancy. In: Anaerobic bacteria:role in disease (Ed.: Balows,A., deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B.), pp.369-378
C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

89. Sauerwein, E.:
Kariologie.
Thieme Verlag Stuttgart 1974

90. Sebald, M.:
Études sur les bactéries anaérobies Gram négatives asporulées.
Thèse de Science, Paris 1962

91. Shah, P.M., Stille, W.:
Infektionen mit Keimen der Bacteroides-Gruppe.
Dtsch.Ärztebl. 16 (1974) 1160-1164

92. Sonnenwirth, A.C.:
Incidence of intestinal anaerobes in blood cultures.
In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: Balows,A., deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B.),pp. 157-171.
C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

93. Spengruber, B.:
Die Empfindlichkeit von 80 Stämmen anaerober gramnegativer sporenloser Stäbchen der Species Bacteroides fragilis, B.thetaiotaomicron und B.vulgatus gegen Tetracyclin, Rolitetracyclin und Doxycyclin.
Inaug.-Diss., Bonn 1976

94. Stevens, W.C., Harrison, A.P.:
In vitro antibiotic sensitivities of Bacteroides and similar forms.
Antibiotics and chemotherapy 8 (1958) 192

95. Sutter, V.L., Finegold, S.M.:
Antibiotic disc susceptibiblity test for rapid presumptive identification of Gram-negative anaerobic bacilli.
Appl.Microbiol. 21 (1971) 13-20

96. Sutter, V.L., Finegold, S.M.:
Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents.
Antimicrob.Ag.Chemother. 10 (1976) 736-752

97. Sutter, V.L., Kwok, Y.-Y., Finegold, S.M.:
Susceptibility of Bacteroides fragilis to six antibiotics determined by standartized antimicrobial disc susceptibility testing.
Antimicrob.Ag.Chemother. 3 (1973) 188-193

98. Sutter, V.L., Kwok, Y.-Y., Finegold, S.M.:
In vitro susceptibility testing of anaerobes: standartization of a single disc test. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: Balows, A., deHaan, R.M., Dowell jr, V.R., Guze, L.B.), pp. 457-476
C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

99. Suzuki, S., Ushijma, T., Ichinose, H.:
Differentation of Bacteroides from Sphaerophorus and Fusobacterium.
Japan.J.Microbiol. 10 (1966) 193-200

100. Swartz, M.N., Karchmer, A.W.:
Infections of the central nervous system. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: Balows, A., deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B.), pp. 309-325
C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

101. Swenson, R.M.:
Anaerobic bacteria in infections of the female genital tract. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: Balows, A., deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B.) pp. 379-384
C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

102. Thornton, G.F., Cramer, J.A.:
Antibiotic susceptibility of Bacteroides species.
Antimicrob.Ag.Chemother.-1970, (1971) 509-513

103. Topley, W. W. C., Wilson, G.S.:
The principles of bacteriology and immunity.
E. Arnold & Co., London 1929

104. Veillon, A., Zuber, A.:
Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies et leur rôle en pathologie.
Arch.Méd.exp. 10 (1898) 517-545

105. Walter,A.M., Heilmeyer, L.:
Antibiotikafibel, 2.Auflage
Thieme Verlag Stuttgart 1965

106. Washington II, J.A., Martin, W.J., Hermans, P.E.:
In vitro susceptibility of anaerobic bacteria isolated from blood cultures. In: Anaerobic bacteria : role in disease (Ed.: Balows,, A., deHaan, R.M., Dowell jr., V.R., Guze, L.B.), pp. 487-496
C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

107. Weiss, C.F., Glazko, A.J., Weston, J.K.:
Chloramphenicol in newborn infant.
N.Engl.J.Med. 262 (1960) 787-794

108. Wellnhöner, H.-H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer, Berlin Heidelberg New York 1975

109. Werner, H.:
Untersuchungen über die gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchenbakterien des Menschen.
Habilitationsschrift, Bonn 1966

110. Werner, H.:
Die gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchen des Menschen.
Monographie, Fischer, Jena (1968)

111. Werner, H.:
Vergleichende Untersuchungen an Stämmen von Ristella pseudoinsolita Beerens und Aladame 1949.
Path.et Microbiol. 34 (1969) 352-359

112. Werner, H.:
Sphaerophorus intermedius Bergan und Hovig 1968 ein späteres und illegitimes Homonym von Bacteroides fragilis (Veillon und Zuber 1898) Castellani und Chalmers 1919.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 211 (1969) 107-110

113. Werner, H.:
Bacteroides convexus Eggerth und Gagnon 1933 identisch mit Bacteroides fragilis (Veillon und Zuber 1898) Castellani und Chalmers 1919.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 211 (1969) 344-353

114. Werner, H.:
Das serologische Verhalten von Stämmen der Spezies Bacteroides convexus, B.thetaiotaomicron, B.vulgatus und B.distasonis.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 210 (1969) 192-201

115. Werner, H.:
Glutaminsäuredecarboxylaseaktivität bei Bacteroides-Arten.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 215 (1970) 320-326

116. Werner, H.:
Anaerobierdifferenzierung durch gaschromatographische Stoffwechselanalysen.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. A 220 (1972) 446-451

117. Werner, H.:
A comparative study of 55 Spaerophorus strains. Differentation of 3 species: Sphaerophorus necrophorus, Sph. varius and Sph. freundii.
Med.Microbiol.Immunol. 157 (1972) 299-314

118. Werner, H.:
The susceptibility of Bacteroides, Fusobacterium, Leptotrichia and Sphaerophorus strains to Rifampicin.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 22 (1972) 1043-1045

119. Werner, H.:
Zur physiologischen und pathogenen Bedeutung intestinaler Bacteroidaceen.
Zbl.Bakt., I.Abt.Ref. 240 (1974) 423-424

120. Werner, H.:
Experimentelle Infektionen durch Bakteroidazeen.
Handb. d. exp. Pharmakologie Bd. XVI/11 B, S.185-229
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1973

121. Werner, H.:
Antibiotic susceptibility patterns of Gram negative anaerobic bacilli.
Proc. of the 8th Int. Congr. of Chemother., Athens, September 8-14, 1973. In: Progress in chemotherapy (Ed.: Daikos, G.K.), vol. 2, pp.38-44. Athens 1974

122. Werner, H.:
Differentiation and medical importance of saccharolytic intestinal Bacteroides.
Arzneimittel-Forsch. (Drug.Res.) 24 (1974) 340-343

123. Werner, H.:
Isolierung und Differenzierung von Bacteroides-, Fusobacterium- und Sphaerophorusarten.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. A 228 (1974) 73-79

124. Werner, H.:
Infektionen durch gramnegative Anaerobier.
Med.Klin. 70 (1975) 1899-1904

125. Werner, H.:
Infektionen durch sporenlose Anaerobier.
Hoechst A.G., Frankfurt a.M. 1975

126. Werner, H.:
Zur In-vitro-Aktivität von Erythromycin und Clindamycin/Lincomycin gegenüber Anaerobiern.
Infection Suppl. 1 (1977) 58-65

127. Werner, H.:
Anaerobic infections in Europe in: "Anaerobes in clinical medicine".
Igakushoin, Tokyo (im Druck)

128. Werner, H.:
Pneumonien durch anaerobe Keime.
Atemwegs- und Lungenkrankheiten, 5 (1979) 371-374

129. Werner, H., Böhm, G.:
Empfindlichkeit sporenloser Anaerobier der Gattungen Bacteroides, Fusobacterium, Sphaerophorus, Peptococcus und Peptostreptococcus gegen Clindamycin.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. A 229 (1974) 401-408

130. Werner, H., Hussels, H. und Neuhaus, F.:
Pleuraempyem durch die anaerobe nichtsporenbildende Bakterienart Sphaerophorus necrophorus.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971) 202-205

131. Werner, H., Kunstek-Santos, H., Schockemöhle, C., Günderewa,M
Bacteroides und Appendizitis.
Path.Microbiol. 42 (1975) 110-118

132. Werner, H., Neuhaus, F., Hussels, H.:
A biochemical study of fusiform anaerobes.
Zschr.med.Microbiol.Immunol. 157 (1971) 10-16

133. Werner, H., Pulverer, G.:
Häufigkeit und medizinische Bedeutung der eiterer-regenden Bacteroides- und Sphaerophorus-Arten.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971) 1325-1329

134. Werner, H., Pulverer, G., Reichertz, C.:
The biochemical properties and antibiotic susceptibility of Bacteroides melaninogenicus.
Zschr.med.Microbiol.Immunol. 157 (1971) 3-9

135. Werner, H., Reichertz, C., Schröter, C.:
Der Bacteroides-Anteil der menschlichen Darmflora.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 212 (1970) 530-537

136. Werner, H., Rintelen, G.:
Untersuchungen über die Konstanz der Kohlenhydrat-Spaltung bei intestinalen Bacteroides (Eggerthella)-Arten.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 208 (1968) 521-528

137. Werner, H., Rintelen, G., Kunstek-Santos, H.:
Eine neue buttersäurebildende Bacteroides-Art: B.splanchnicus n.sp.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. A 231 (1975) 133-144

138. Werner, H., Sebald, M.:
Étude serologique d'anaérobies gramnegatives asporulés, et particuliérement de Bacteroides convexus et Bacteroides melaninogenicus.
Ann.Inst. Pasteur 115 (1968) 350-366

139. Wise, R., Bedford, K.A., Andrews, J.:
The activity of eight antimicrobial compounds, including three nitroimidazole compounds, against Bacteroides sp.. In: Chemotherapy Volume 1. Clinical aspects of infections (Ed.: Williams, J.D., Geddes, A.M.), pp. 235-241
Plenum Press, New York-London 1976

140. Yogev, R., Williams, T.:
Ventricular fluid levels of Chloramphenicol in infants.
Antimicrob.Ag.Chemother. 16 (1979) 7-8

141. Zabransky, R.J., Johnston, J.A., Hauser, K.J.:
Bacteriostatic and bactericidal activities of various antibiotics against Bacteroides fragilis.
Antimicrob.Ag.Chemother. 3 (1973) 152-156

142. Zubrycki, L., Spaulding, E.H.:
Studies on the stability of the normal human fecal flora.
J.Bact. 83 (1962) 968-974

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Werner für die Überlassung des Themas, seine Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und der Abfassung des Manuskriptes.

Lebenslauf

Am 13.3.1947 wurde ich als Sohn des Industriekaufmanns Horst Gorniak und seiner Ehefrau Marianne, geb. Hüfner, in Limburg/Lahn geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Frankfurt-Zeilsheim, wechselte anschließend zur Main-Taunus-Realschule Hofheim/Ts., wo ich im Frühjahr 1963 das Zeugnis der mittleren Reife erhielt.

Meine 3 1/2-jährige Lehre als Textillaborant absolvierte ich bei der Farbwerke Höchst AG, wo ich auch nach 2-jähriger Bundeswehrzeit wieder als Laborant arbeitete.

Zum 15.10.1969 besuchte ich die Fachhochschule Niederrhein, Abteilung Mönchengladbach. Nach 6-semestrigem Studium legte ich hier das Ingenieursexamen ab.
Mit diesem Abschluß erhielt ich gleichzeitig die Hochschulreife. Damit wurde es mir möglich, mich zum Wintersemester 1972/73 für das Studium der Zahnmedizin an der Universität Bonn zu immatrikulieren.
Am 30.6.1978 bestand ich das Staatsexamen der Zahnmedizin. Seitdem arbeite ich als Assistent in einer zahnärztlichen Praxis.

Hövelborn Druck und Verlag G.m.b.H. Seehofstraße 17, D-5200 Siegburg Ø (02241) 6 53 00